Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 4 A

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 34
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 41
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 42
4.2 Methodik ... 60
4.2.1 Fragestellung ... 60
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 62
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 66
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 66
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 66
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 67
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 69
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 70
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 70
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 72
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 72
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 73
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 82
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 91
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 93
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 94
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 95
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 97
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 121
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 122
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 123
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - RCT ... 126
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 130

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT ... 134
4.3.1.3.1.3.1 Tumoransprechen – Gesamtansprechrate ... 138
4.3.1.3.1.3.2 Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens ... 140
4.3.1.3.1.3.3 Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen ... 143
4.3.1.3.1.4 Progressionsfreies Überleben 2 – RCT ... 146
4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur Folgetherapie – RCT ... 150
4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS – RCT ... 158
4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand anhand des PGIC – RCT ... 171
4.3.1.3.1.8 Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT ... 181
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT ... 233
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-C – RCT ... 265
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 317
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 425
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ... 449
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (BICR) ... 452
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen ... 454
4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen – Gesamtansprechrate (BICR) ... 454
4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (BICR) ... 455
4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (BICR) ... 462
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 ... 465
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie ... 468
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS ... 472
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGIC ... 475
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 ... 477
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 ... 494
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-C ... 504
4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalyse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse ... 511
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 562
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 562
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 562
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 562
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 563
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 564
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 567

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 568
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 569
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 570
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 570
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 570
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 573
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 573
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 573
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 573
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 574
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 575
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 575
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 576
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 576
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 577
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 577
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 577
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 578
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 578
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 579
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 579
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 580
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 580
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 581
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 601
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 602
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 602
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 602
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 602
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 602
4.6 Referenzliste ... 604
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 608
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 609
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 611
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 616
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 616
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 617
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 618
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 619
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 620

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen 620
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 621
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 621
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 621
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 631
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen 631
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 632
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 632
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 646
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 746
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen 746
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 747
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 772
Anhang 4-G : Selektion unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse 797
Anhang 4-H : Ergänzende Analysen 802

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019) 44

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit ENCO/CETUX für einen adjustierten indirekten Vergleich..... 64

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit den Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich 65

Tabelle 4-5: Berücksichtigte Subgruppenmerkmale 86

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 93

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 96

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 97

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 100

Tabelle 4-13: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 101

Tabelle 4-14: Relevante Analysepopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019) 102

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 102

Tabelle 4-16: Charakterisierung der systemischen Antitumor-Vortherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 106

Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 110

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 122

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte (Wirksamkeit) in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 122

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte (Fragebögen und UE) in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Gesamtüberlebens 126
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 128
Tabelle 4-24: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens 130
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 132
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Tumoransprechens 134
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 138
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 140
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt: 15.08.2019, FAS) 143
Tabelle 4-32: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens 2 146
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-34: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 148
Tabelle 4-35: Operationalisierung der Zeit bis zur Folgetherapie 150
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 152
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie – Ergänzende Analyse: Deskriptive Auswertung der systemischen Folgetherapien – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 154
Tabelle 4-39: Operationalisierung der EQ-5D VAS 158
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-41: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 161

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EQ-5D – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 162
Tabelle 4-43: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 165
Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 167
Tabelle 4-45: Operationalisierung des PGIC 171
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-47: Ergebnisse für PGIC (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 173
Tabelle 4-48: Ergebnisse für PGIC – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 177
Tabelle 4-49: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 181
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-51: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 184
Tabelle 4-52: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 186
Tabelle 4-53: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 189
Tabelle 4-54: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 206
Tabelle 4-55: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 233
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 4-57: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 235
Tabelle 4-58: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 236

Tabelle 4-59: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 247

Tabelle 4-60: Operationalisierung des FACT-C 265

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Tabelle 4-62: Ergebnisse für FACT-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 269

Tabelle 4-63: Ergebnisse für FACT-C – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 271

Tabelle 4-64: Ergebnisse für FACT-C – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 274

Tabelle 4-65: Ergebnisse für FACT-C – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 289

Tabelle 4-66: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse 317

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 322

Tabelle 4-69: Übersicht über zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 324

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 334

Tabelle 4-71: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 348

Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 376

Tabelle 4-73: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm

aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 378

Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 387

Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie BEACON CRC) 427

Tabelle 4-76: Interaktionstests der Subgruppenanalysen aller Endpunkte (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019) 429

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 449

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 452

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 454

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 455

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 462

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 465

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 468

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 472

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für PGIC (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 475

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 477

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 494

Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für FACT-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 504

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 511

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 528
Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 535
Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 551
Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 555
Tabelle 4-94: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 563
Tabelle 4-95: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 564
Tabelle 4-96: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche ... 567
Tabelle 4-97: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche ... 568
Tabelle 4-98: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 569
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 570
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 571
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 571
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 572
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 572
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 574
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 575
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 575
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 576
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 578
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 578
Tabelle 4-110: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019) ... 584

Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 602
Tabelle 4-112: Cochrane-Suchstrategie für RCT (ENCO/CETUX) 609
Tabelle 4-113: EMBASE-Suchstrategie für RCT (ENCO/CETUX) 609
Tabelle 4-114: MEDLINE-Suchstrategie für RCT (ENCO/CETUX) 610
Tabelle 4-115: Cochrane-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX) 611
Tabelle 4-116: EMBASE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX) 611
Tabelle 4-117: MEDLINE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX) 612
Tabelle 4-118: Cochrane-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab) 613
Tabelle 4-119: EMBASE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab) 614
Tabelle 4-120: MEDLINE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab) 615
Tabelle 4-121: Suchstrategien (ENCO/CETUX) 618
Tabelle 4-122: Suchstrategien für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX) 619
Tabelle 4-123: Suchstrategien für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab) 620
Tabelle 4-124: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente 621
Tabelle 4-125: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente (indirekte Vergleiche; ENCO/CETUX) 621
Tabelle 4-126: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente (indirekte Vergleiche; Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab) 621
Tabelle 4-127: Liste der ausgeschlossenen Studien 632
Tabelle 4-128: Liste der ausgeschlossenen Studien (indirekte Vergleiche; ENCO/CETUX) 646
Tabelle 4-129: Liste der ausgeschlossenen Studien (indirekte Vergleiche; Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab) 660
Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BEACON CRC 748
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BEACON CRC 773
Tabelle 4-132 (Anhang): Auflistung der unter den einzelnen UESI betrachteten PT in der Studie BEACON CRC 797

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib 94

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 129

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 133

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 133

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 141

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 141

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 144

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 144

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 149

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 153

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 153

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 169

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 169

Abbildung 4-14: Deskriptiver Verlauf für EQ-5D VAS (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 170

Abbildung 4-15: Responderanalyse der Patienten mit Verbesserung des PGIC über den Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 179

Abbildung 4-16: Responderanalyse der Patienten mit keiner Veränderung des PGIC über den Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 179

Abbildung 4-17: Responderanalyse der Patienten mit Verschlechterung des PGIC über den Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 180

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 222

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 222

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 223

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Atemnot des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 223

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 224

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)..... 224

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 225

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 225

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für die finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 226

Abbildung 4-27: Deskriptiver Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 227

Abbildung 4-28: Deskriptiver Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 227

Abbildung 4-29: Deskriptiver Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 228

Abbildung 4-30: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Atemnot des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 228

Abbildung 4-31: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 229

Abbildung 4-32: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 229

Abbildung 4-33: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 230

Abbildung 4-34: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 230

Abbildung 4-35: Deskriptiver Verlauf für die finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 231

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 258

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 258

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 259

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 259

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für die emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 260

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 260

Abbildung 4-42: Deskriptiver Verlauf für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 261

Abbildung 4-43: Deskriptiver Verlauf für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 261

Abbildung 4-44: Deskriptiver Verlauf für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 262

Abbildung 4-45: Deskriptiver Verlauf für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 262

Abbildung 4-46: Deskriptiver Verlauf für die emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 263

Abbildung 4-47: Deskriptiver Verlauf für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 263

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 304

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 304

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 305

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 305

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 306

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 306

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den TOI-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 307

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den TOI-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 307

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den PWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 308

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den PWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 308

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den SWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 309

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den SWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 309

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den EWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 310

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den EWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 310

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den FWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 311

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den FWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 311

Abbildung 4-64: Deskriptiver Verlauf für den FACT-C Gesamtscore (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 312

Abbildung 4-65: Deskriptiver Verlauf für den FACT-G Gesamtscore (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 312

Abbildung 4-66: Deskriptiver Verlauf für die CCS (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 313

Abbildung 4-67: Deskriptiver Verlauf für den TOI-C (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 313

Abbildung 4-68: Deskriptiver Verlauf für die PWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 314

Abbildung 4-69: Deskriptiver Verlauf für die SWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 314

Abbildung 4-70: Deskriptiver Verlauf für die EWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 315

Abbildung 4-71: Deskriptiver Verlauf für die FWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 315

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 329

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 329
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 330
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 330
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 331
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 331
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 332
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 332
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 333
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI akutes Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 341
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI nicht plattenepitheliales Karzinom der Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 341
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Plattenepithelkarzinom der Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 342
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 342
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Leberversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 343
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI abnormale Leberfunktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 343

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Melanome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 344
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Myopathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 344
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 345
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Photosensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 345
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 346
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 346
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Tachykardie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 347
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 358
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 358
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 359
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 359
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 360
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 360
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 361

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 361

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 362

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hauthyperpigmentierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 362

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 363

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 363

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hautfissuren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 364

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 364

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 365

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 365

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Myalgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 366

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 366

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 367

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen in den Extremitäten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 367

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 368

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 368

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Syndrom der ruhelosen Beine aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 369

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 369

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Paronychie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 370

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 370

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lungenembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 371

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Aspartataminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 371

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Leukozytenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 372

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 372

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 373

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 373

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 374

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 374

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Sehen verschwommen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) ... 375

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 377

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 381

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 381

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 382

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 382

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 383

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 383

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 384

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 384

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 385

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 385

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 386

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Dermatitis akneiform aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 396

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hauthyperpigmentierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 396

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 397

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 397

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hautfissuren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 398

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 398

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 399

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 399

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 400

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 400

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 401

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Myalgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 401

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 402

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 402

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Schmerzen in den Extremitäten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 403

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 403

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 404

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Syndrom der ruhelosen Beine aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 404

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 405

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Paronychie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 405

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 406

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Aspartataminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 406

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 407

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Sehen verschwommen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 407

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 408

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – Subgruppe Cetuximab-Quelle US-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 450

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – Subgruppe Cetuximab-Quelle EU-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 450

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 453

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 453

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 457

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 457

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl an Vortherapien 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 458

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl an Vortherapien 2+ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 458

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 459

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 459

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 460

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 460

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (BICR) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 463

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (BICR) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 463

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 466

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 466

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 469

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 469

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 470

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 470

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 473

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 473

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 474

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 474

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 481

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 481

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 482

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 482

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 483

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 483

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) –

Subgruppe Tumorlokalisation links – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 484

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Tumorlokalisation rechts – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 484

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Tumorlokalisation links und rechts – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 485

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 485

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 486

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 486

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 487

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 487

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 488

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 488

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung nicht kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 489

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Alter

<65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 489

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 490

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 490

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung nicht kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 491

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 497

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 497

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 498

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 498

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 499

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 499

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 500

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe

Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 500

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 501

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 501

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 506

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 506

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 507

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 507

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 508

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 508

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für die CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 509

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für die CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) 509

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 515

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 515

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 516

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 516

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 517

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 517

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 518

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 518

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Abstammung kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 519

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Abstammung nicht kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 519

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 520

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 520

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Lebermetastasen 2 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 521

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Lebermetastasen 2 ja und AST und ALT <3 x ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 521

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Lebermetastasen 2 ja und AST und/oder ALT ≥3 x ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 522

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 522

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 523

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Cetuximab-Quelle US-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 523

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Cetuximab-Quelle EU-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 524

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 524

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 525

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 530

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 530

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 531

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 531

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 532

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 532

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für Tachykardie – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 533

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für Tachykardie – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 533

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 539

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 539

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Region Nordamerika – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 540

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Region Europa – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 540

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Region Rest der Welt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 541

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 541

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 542

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 542

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 543

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 543

Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 544

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Subgruppe Resektionsstatus des

Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 544

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 545

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 545

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 546

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 546

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 547

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 547

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 548

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 552

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)..... 552

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 553

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 553

Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Dermatitis akneiform – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 557

Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Dermatitis akneiform – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 557

Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 558

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 558

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 559

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 559

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 560

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) 560

Abbildung 4-289: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib in Kombination mit Cetuximab für einen indirekten Vergleich 565

Abbildung 4-290: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit den Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab für einen adjustierten indirekten Vergleich 566

Abbildung 4-291: Teststrategie in der BEACON CRC-Studie 770

Abbildung 4-292: Patientenfluss in der Studie BEACON CRC 771

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
aCSR	Addendum zum klinischen Studienbericht
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl)
AST	Aspartat-Amino-Transferase
BICR	Blinded Independent Central Review Committee (Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee)
BID	Twice daily (Zweimal täglich)
BINI, B	Binimetinib
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B
BRAFi	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B Inhibitor
CA	Carbohydrate Antigen
CABG	Koronararterien-Bypass
CAP	Capecitabin
CAPOX	CAP/OX
CARB	Carboplatin
CCS	Colorectal Cancer Subscale (Kolonkarzinom-spezifische Subskala)
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEA	Carcino-Embryonic Antigen (Carcino-Embryonales Antigen)
CETUX, C	Cetuximab
CIS	Cisplatin
CK	Kreatin-Kinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials

Abkürzung	Bedeutung
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dose-Limiting Toxicity (Dosislimitierende Toxizität)
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECHO	Echokardiogramm
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Fallerfassungsbogen)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors)
EGFRi	EGFR-Inhibitor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
ENCO, E	Encorafenib
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
ESP	Spanien
ETO	Etoposid
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
EWB	Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden)
FA	Folinic Acid (Folinsäure)
FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FLO	Floxuridine
FOLFIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan
FP	Fluorpyrimidin
FRA	Frankreich
FWB	Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalised Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRI	Irinotecan
ITA	Italien
ITT	Intention To Treat
i.v.	Intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
JSLI	Japanese Safety Lead-In
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten-Rat-Sarcoma-Protoonkogen
KRK	Kolorektalkarzinom

Abkürzung	Bedeutung
LS	Least Square
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEK	Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)/ Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK) kinase
MEKi	MEK-Inhibitor
MID	Minimal Important Difference (Minimaler relevanter Unterschied)
Min	Minimum
MIT	Mitomycin
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multigated acquisition (Mehrstufige Akquisition)
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
NE	Non evaluable (Nicht berechenbar)
NGS	Next Generation Sequencing
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OX	Oxaliplatin

Abkürzung	Bedeutung
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD	Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-Free Survival 2 (Progressionsfreies Überleben 2)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PK	Pharmakokinetik
p.o.	Per os/oral
PPS	Per Protocol Set
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PT	Preferred Term
PWB	Physical Well-Being (Körperliches Wohlbefinden)
QD	Once daily (Einmal täglich)
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula (Korrigiertes QT-Intervall [nach Fridericia])
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAL	Raltitrexed
RAS	Rat Sarcoma Protoonkogen
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REML	Restricted Maximum Likelihood
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RVO	Retinal Vein Occlusion (Netzhautvenenverschluss)
SAP	Statistischer Analysenplan

Abkürzung	Bedeutung
Sd	Standard deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SI	International System of Units (Internationales Einheitensystem)
SLI	Safety Lead-In
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social/family Well-Being (Soziales und familiäres Wohlbefinden)
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKK	Tumorregister Kolorektales Karzinom
TOI-C	FACT-C Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
TTDD	Time To Definitive Deterioration (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung)
TTR	Time To Response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normbereichs)
US	United States (Vereinigte Staaten)

Abkürzung	Bedeutung
USA	Unites States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFi	Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor (Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors)
VerfO	Verfahrensordnung
VIN	Vinorelbin
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
wt	Wildtyp
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) patientenindividuelle Therapie anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Die zu bewertende Intervention ist Encorafenib in Kombination mit Cetuximab, verabreicht gemäß der aktuell gültigen Fachinformation. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-219) vom 18.11.2019 die zVT patientenindividuelle Therapie unter Nennung einzelner Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien fest. Zusätzlich zu den vom G-BA aufgeführten Therapien sieht Pierre Fabre auch die Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern in Kombination mit einer Chemotherapie als Teil der zVT (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Datenquellen

Es erfolgte sowohl eine Suche nach Studien, die für einen direkten Vergleich geeignet sind, als auch nach Studien, die für einen indirekten Vergleich mittels der Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI) in Kombination mit Cetuximab geeignet sind.

Dafür wurde jeweils eine bibliografische Literaturrecherche über die Plattform Ovid in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) unter Anwendung von individuellen, sequenziellen Suchstrategien für jede der genannten Datenbanken durchgeführt.

Des Weiteren erfolgten entsprechende Studienregistersuchen in den Registern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ICTRP (apps.who.int/trialsearch) und dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialregister.eu). Auch für jedes Studienregister wurden individuelle Suchstrategien entwickelt und nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Zusätzlich wurde im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA, https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht. Auch auf der Internetseite des G-BA wurde nach relevanten Daten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation gemäß der Fragestellung nutzenbewertungsrelevanter Evidenz wurde die Selektion von Publikationen und Studien anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Für den direkten Vergleich wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation untersuchen.

Bei der Suche nach Studien für einen direkten Vergleich wurde eine Studie (BEACON CRC) identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Bei dieser ist die zVT operationalisiert als Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab.

Um die vorliegende Evidenz möglichst umfassend darzustellen, wurden darüber hinaus für einen potenziellen indirekten Vergleich Studien eingeschlossen, welche die im direkten Vergleich nicht abgedeckten Bestandteile (bzw. Substanzklassen) der zVT gegenüber den identifizierten möglichen Brückenkomparatoren (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab) untersuchen.

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Anhand der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsbegründende, randomisierte Phase-III-Studie BEACON CRC als für die Nutzenbewertung relevante Evidenz zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Encorafenib in Kombination mit Cetuximab identifiziert.

Es wurde keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mittels der Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab identifiziert.

Die Studie BEACON CRC ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib plus Binimetinib in Kombination mit Cetuximab (im Folgenden ENCO/BINI/CETUX) bzw. Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (im Folgenden ENCO/CETUX) im Vergleich zu Irinotecan in Kombination mit Cetuximab oder FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab (im Folgenden Kontroll-Arm) bei Patienten mit mKRK und einer BRAF-V600E-Mutation, die nach einer oder zwei Vortherapien im metastasierten Setting eine Progression aufwiesen. Da sich die Zulassung von Encorafenib auf die Kombinationstherapie mit Cetuximab beschränkt, wurden zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nur der ENCO/CETUX-Arm und der Kontroll-Arm der Studie BEACON CRC betrachtet.

Im folgenden Abschnitt sowie in Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT, operationalisiert als Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab, zusammenfassend beschrieben. Die primär für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse der Studie BEACON CRC beruhen auf dem aktuellsten Datenschnitt vom 15.08.2019.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019)

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	HR_{strat}: 0,61 [0,48; 0,77]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Folgetherapie		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PFS (BICR)	HR_{strat}: 0,44 [0,35; 0,55]; <0,0001	
ORR (BICR)	OR_{strat}: 13,60 [4,76; 38,85]; <0,0001	
DOR (BICR)	HR_{strat}: 1,88 [0,40; 8,96]; 0,4266	
TTR (BICR)	HR_{strat}: 10,46 [3,75; 29,15]; <0,0001	
PFS2	HR_{strat}: 0,62 [0,48; 0,78]; <0,0001	
TFST	HR_{strat}: 0,61 [0,49; 0,75]; <0,0001	
TSST	HR_{strat}: 0,60 [0,48; 0,75]; <0,0001	
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (TTDD: MID 7 Punkte)	HR_{strat}: 0,47 [0,34; 0,64]; <0,0001	
EQ-5D VAS (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,48 [0,35; 0,66]; <0,0001	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PGIC[a]		
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 2 Tag 1, Patienten mit Verbesserung)	OR_{strat}: 2,07 [1,30; 3,31]; 0,0022	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 2 Tag 1, Patienten ohne Veränderung)	OR_{strat}: 0,65 [0,40; 1,07]; 0,0917	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 2 Tag 1, Patienten mit Verschlechterung)	OR_{strat}: 0,41 [0,19; 0,85]; 0,0177	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 3 Tag 1, Patienten mit Verbesserung)	OR_{strat}: 2,56 [1,33; 4,93]; 0,0048	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 3 Tag 1, Patienten ohne Veränderung)	OR_{strat}: 0,50 [0,25; 1,03]; 0,0614	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 3 Tag 1, Patienten mit Verschlechterung)	OR_{strat}: 0,27 [0,08; 0,92]; 0,0359	
EORTC QLQ-C30		
Fatigue (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,44 [0,32; 0,59]; <0,0001	
Schmerz (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,53 [0,39; 0,73]; <0,0001	
Übelkeit und Erbrechen (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,28; 0,62]; <0,0001	
Atemnot (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,46 [0,32; 0,68]; <0,0001	
Schlaflosigkeit (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,75 [0,51; 1,09]; 0,1325	
Appetitlosigkeit (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,33 [0,23; 0,49]; <0,0001	
Obstipation (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,38 [0,24; 0,61]; <0,0001	
Diarrhoe (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,22 [0,14; 0,35]; <0,0001	
Finanzielle Belastung (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,74 [0,45; 1,24]; 0,2494	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,30; 0,58]; <0,0001	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Körperliche Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,43 [0,31; 0,59]; <0,0001	
Rollenfunktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,44 [0,32; 0,60]; <0,0001	
Kognitive Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,52 [0,36; 0,74]; 0,0003	
Emotionale Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,29; 0,62]; <0,0001	
Soziale Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,57 [0,41; 0,79]; 0,0007	
FACT-C		
FACT-C Gesamtscore (TTDD: MID 5 Punkte)	HR_{strat}: 0,36 [0,27; 0,49]; <0,0001	
FACT-C Gesamtscore (TTDD: MID 8 Punkte)	HR_{strat}: 0,34 [0,25; 0,47]; <0,0001	
FACT-G Gesamtscore (TTDD: MID 3 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,32; 0,56]; <0,0001	
FACT-G Gesamtscore (TTDD: MID 7 Punkte)	HR_{strat}: 0,37 [0,27; 0,52]; <0,0001	
CCS (TTDD: MID 2 Punkte)	HR_{strat}: 0,32 [0,23; 0,44]; <0,0001	
CCS (TTDD: MID 3 Punkte)	HR_{strat}: 0,30 [0,21; 0,44]; <0,0001	
TOI-C (TTDD: MID 4 Punkte)	HR_{strat}: 0,35 [0,26; 0,47]; <0,0001	
TOI-C (TTDD: MID 6 Punkte)	HR_{strat}: 0,33 [0,24; 0,45]; <0,0001	
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,93 [0,76; 1,13]; 0,3041	
SUE	$HR_{unstrat}$: 0,65 [0,47; 0,89]; 0,0075	
Zum Therapieabbruch führende UE	$HR_{unstrat}$: 0,36 [0,21; 0,63]; 0,0002	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,47 [0,36; 0,62]; <0,0001	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,21 [0,88; 1,67]; 0,2371	
Jegliche UESI	$HR_{unstrat}$: 0,96 [0,74; 1,25]; 0,7828	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse[b]		
Akutes Nierenversagen Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,00 [0,23; 4,37]; 0,9997	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	$HR_{unstrat}$: 1,49 [0,28; 8,02]; 0,6429	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 3,26 [0,37; 28,89]; 0,2636	
Blutungen		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,58 [0,92; 2,72]; 0,0921	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,43 [0,83; 2,47]; 0,1991	
Abnormale Leberfunktionstests		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,46; 1,43]; 0,4672	
SUE	$HR_{unstrat}$: 1,28 [0,11; 14,81]; 0,8445	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,66 [0,24; 1,83]; 0,4243	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,86 [0,44; 1,68]; 0,6527	
Myopathie		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 4,84 [1,88; 12,48]; 0,0003	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 4,75 [1,84; 12,26]; 0,0004	
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233	
Photosensitivität		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,20 [0,10; 13,80]; 0,8861	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,20 [0,10; 13,80]; 0,8861	
Hautausschlag		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,57; 1,16]; 0,2522	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,24 [0,04; 1,37]; 0,0841	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,87 [0,60; 1,26]; 0,4631	
Schwere Hautreaktionen		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,05; 13,01]; 0,8827	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,05; 13,01]; 0,8827	
Tachykardie		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,69 [0,60; 4,78]; 0,3138	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,05 [0,35; 3,18]; 0,9332	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	$HR_{unstrat}$: 0,64 [0,51; 0,80]; <0,0001	
PT Diarrhoe	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,33; 0,62]; <0,0001	
PT Übelkeit	$HR_{unstrat}$: 0,60 [0,44; 0,83]; 0,0016	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT Abdominalschmerz	$HR_{unstrat}$: 0,64 [0,44; 0,94]; 0,0205	
PT Erbrechen	$HR_{unstrat}$: 0,58 [0,40; 0,84]; 0,0033	
PT Obstipation	$HR_{unstrat}$: 0,63 [0,40; 1,00]; 0,0478	
PT Stomatitis	$HR_{unstrat}$: 0,16 [0,08; 0,30]; <0,0001	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	$HR_{unstrat}$: 0,71 [0,57; 0,90]; 0,0050	
PT Dermatitis akneiform	$HR_{unstrat}$: 0,56 [0,40; 0,78]; 0,0006	
PT Hauthyperpigmentierung	$HR_{unstrat}$: 5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100	
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439	
PT Alopezie	$HR_{unstrat}$: 0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001	
PT Hautfissuren	$HR_{unstrat}$: 0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
PT Asthenie	$HR_{unstrat}$: 0,65 [0,44; 0,96]; 0,0283	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,09 [1,48; 2,96]; <0,0001	
PT Arthralgie	$HR_{unstrat}$: 10,16 [3,15; 32,79]; <0,0001	
PT Myalgie	$HR_{unstrat}$: 5,97 [2,10; 16,98]; 0,0002	
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	$HR_{unstrat}$: 3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075	
PT Rückenschmerzen	$HR_{unstrat}$: 0,49 [0,28; 0,84]; 0,0090	
PT Schmerzen in den Extremitäten	$HR_{unstrat}$: 6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	$HR_{unstrat}$: 2,05 [1,44; 2,92]; <0,0001	
PT Kopfschmerzen	$HR_{unstrat}$: 7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001	
PT Syndrom der ruhelosen Beine	$HR_{unstrat}$: 7,02 [0,89; 55,23]; 0,0315	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
PT Hypokaliämie	$HR_{unstrat}$: 0,31 [0,16; 0,61]; 0,0003	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
PT Paronychie	$HR_{unstrat}$: 0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003	
PT Infektion der oberen Atemwege	$HR_{unstrat}$: 0,38 [0,14; 0,97]; 0,0369	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
PT Lungenembolie	$HR_{unstrat}$: 0,16 [0,04; 0,58]; 0,0018	
SOC Untersuchungen		
PT Aspartataminotransferase erhöht	$HR_{unstrat}$: 0,29 [0,11; 0,77]; 0,0082	
PT Leukozytenzahl erniedrigt	$HR_{unstrat}$: 0,06 [0,01; 0,43]; 0,0001	
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	$HR_{unstrat}$: 0,04 [0,01; 0,28]; <0,0001	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	$HR_{unstrat}$: 9,03 [3,63; 22,50]; <0,0001	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	$HR_{unstrat}$: 0,41 [0,28; 0,61]; <0,0001	
PT Neutropenie	$HR_{unstrat}$: 0,05 [0,01; 0,15]; <0,0001	
SOC Augenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,93 [1,41; 6,09]; 0,0025	
PT Sehen verschwommen	$HR_{unstrat}$: 6,74 [0,85; 53,38]; 0,0372	
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	$HR_{unstrat}$: 0,58 [0,36; 0,93]; 0,0233	
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	$HR_{unstrat}$: 0,40 [0,26; 0,61]; <0,0001	
PT Diarrhoe	$HR_{unstrat}$: 0,14 [0,05; 0,35]; <0,0001	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	$HR_{unstrat}$: 0,49 [0,28; 0,86]; 0,0108	
PT Asthenie	$HR_{unstrat}$: 0,38 [0,15; 1,00]; 0,0441	
SOC Untersuchungen	$HR_{unstrat}$: 0,39 [0,22; 0,70]; 0,0012	
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	$HR_{unstrat}$: 0,05 [0,01; 0,35]; <0,0001	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	$HR_{unstrat}$: 0,51 [0,27; 0,96]; 0,0347	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	$HR_{unstrat}$: 0,20 [0,11; 0,38]; <0,0001	
PT Neutropenie	$HR_{unstrat}$: 0,06 [0,01; 0,28]; <0,0001	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	$HR_{unstrat}$: 0,29 [0,13; 0,68]; 0,0024	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	$HR_{unstrat}$: 0,37 [0,14; 0,96]; 0,0346	
Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
PT Dermatitis akneiform	$HR_{unstrat}$: 0,60 [0,42; 0,84]; 0,0030	
PT Hauthyperpigmentierung	$HR_{unstrat}$: 5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100	
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	$HR_{unstrat}$: 0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233	
PT Alopezie	$HR_{unstrat}$: 0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001	
PT Hautfissuren	$HR_{unstrat}$: 0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT Übelkeit	$HR_{unstrat}$: 0,62 [0,45; 0,85]; 0,0030	
PT Diarrhoe	$HR_{unstrat}$: 0,62 [0,45; 0,86]; 0,0044	
PT Erbrechen	$HR_{unstrat}$: 0,62 [0,42; 0,91]; 0,0131	
PT Stomatitis	$HR_{unstrat}$: 0,19 [0,10; 0,36]; <0,0001	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,01 [1,39; 2,89]; 0,0001	
PT Arthralgie	$HR_{unstrat}$: 9,67 [2,99; 31,29]; <0,0001	
PT Myalgie	$HR_{unstrat}$: 5,86 [2,05; 16,69]; 0,0002	
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	$HR_{unstrat}$: 3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075	
PT Rückenschmerzen	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,26; 0,81]; 0,0062	
PT Schmerzen in den Extremitäten	$HR_{unstrat}$: 6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Erkrankungen des Nervensystems	$HR_{unstrat}$: 1,96 [1,36; 2,83]; 0,0003	
PT Kopfschmerzen	$HR_{unstrat}$: 7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001	
PT Syndrom der ruhelosen Beine	$HR_{unstrat}$: 7,02 [0,89; 55,23]; 0,0315	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
PT Hypokaliämie	$HR_{unstrat}$: 0,34 [0,16; 0,71]; 0,0029	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
PT Paronychie	$HR_{unstrat}$: 0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	$HR_{unstrat}$: 13,47 [4,21; 43,11]; <0,0001	
SOC Untersuchungen		
PT Aspartataminotransferase erhöht	$HR_{unstrat}$: 0,33 [0,11; 0,96]; 0,0328	
SOC Augenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,86 [1,38; 5,95]; 0,0033	
PT Sehen verschwommen	$HR_{unstrat}$: 6,74 [0,85; 53,38]; 0,0372	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
PT Neutropenie	$HR_{unstrat}$: 0,04 [0,00; 0,29]; <0,0001	

a: Es werden nur die PGIC-Daten zu denjenigen Zyklen dargestellt, in denen sich mindestens eine signifikante Veränderung zeigte.

b: Es wurden nur die UESI der Kategorien UE, SUE, schwere UE und nicht schwere UE dargestellt, für die der Effektschätzer berechenbar war.

c: Für die Analysen nach SOC und PT wurden nur die statistisch signifikanten Ergebnisse dargestellt.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; CETUX: Cetuximab; DOR: Dauer des Ansprechens; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TOI-C: FACT-C Trial Outcome Index; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; TTDD: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität: Gesamtüberleben

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 waren im ENCO/CETUX-Arm 128 Todesfälle (58,2%) und im Kontroll-Arm 157 Todesfälle (71,0%) aufgetreten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug im ENCO/CETUX-Arm 9,3 Monate, im Kontroll-Arm 5,9 Monate. Damit wurde das mediane OS im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum

Kontroll-Arm um 3,4 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX (stratifiziertes Hazard Ratio [HR_{strat}] inkl. 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,61 [0,48; 0,77]; p<0,0001).

Der deutliche Vorteil im OS unter ENCO/CETUX stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei der Behandlung von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie dar. Die Kombinationstherapie ENCO/CETUX ist somit ein wichtiger Baustein, um den dringenden therapeutischen Bedarf nach einer lebensverlängernden Therapie bei diesen Patienten zu decken.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT.

Morbidität

PFS (BICR)

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) nach dem verblindeten unabhängigen Bewertungskomitee (BICR) betrug im ENCO/CETUX-Arm 4,3 Monate, im Kontroll-Arm 1,5 Monate. Damit wurde das mediane PFS im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 2,8 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,35; 0,55]; p<0,0001).

Tumoransprechen (BICR): ORR, DOR, TTR

Insgesamt wiesen 43 Patienten (19,5%) im ENCO/CETUX-Arm und 4 Patienten (1,8%) im Kontroll-Arm ein bestätigtes Ansprechen (vollständiges Ansprechen [CR] oder partielles Ansprechen [PR] als bestes Gesamtansprechen [BOR]) gemäß BICR auf. Bei Betrachtung der Inzidenzanalyse zeigt sich hinsichtlich der Gesamtansprechrate (ORR) ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (stratifiziertes Odds Ratio [OR_{strat}] [95%-KI]: 13,60 [4,76; 38,85]; p<0,0001).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug in beiden Behandlungsarmen 5,6 Monate, und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR_{strat} [95%-KI]: 1,88 [0,40; 8,96]; p=0,4266). Da in die Analyse nur Patienten mit einem Ansprechen eingingen, ist das Ergebnis aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten mit Ansprechen im Kontroll-Arm allerdings nur eingeschränkt interpretierbar.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) wurde in beiden Behandlungsarmen bisher noch nicht erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 10,46 [3,75; 29,15]; p<0,0001).

Für die 43 Patienten im ENCO/CETUX-Arm mit Ansprechen betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,5 Monate, bei den 4 Patienten im Kontroll-Arm mit Ansprechen betrug sie 2,0 Monate.

PFS2

Das mediane progressionsfreie Überleben 2 (PFS2) betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,3 Monate, im Kontroll-Arm 5,3 Monate. Damit wurde das mediane PFS2 im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 3,0 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,78]; p<0,0001). Die Verlängerung des medianen PFS unter ENCO/CETUX um 2,8 Monate bleibt somit auch im medianen PFS2 erhalten.

TFST, TSST

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) betrug im ENCO/CETUX-Arm 5,6 Monate, im Kontroll-Arm 3,0 Monate. Damit wurde die mediane TFST im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 2,6 Monate verlängert und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,75]; p<0,0001).

Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,8 Monate, im Kontroll-Arm 5,1 Monate. Damit wurde die mediane TSST im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 3,7 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,60 [0,48; 0,75]; p<0,0001).

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um die MID 7 Punkte bzw. die MID 10 Punkte der visuellen Analogskala (VAS) der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,8 Monate, im Kontroll-Arm 4,4 Monate. Damit wurde die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung im ENCO/CETUX-Arm im Median um 4,4 Monate verlängert im Vergleich zum Kontroll-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX sowohl unter Verwendung der MID von 7 Punkten (HR_{strat} [95%-KI]: 0,47 [0,34; 0,64]; p<0,0001) als auch unter Verwendung der MID von 10 Punkten (HR_{strat} [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,66]; p<0,0001).

PGIC

Die Responderanalyse des Patient Global Impression of Change (PGIC) zeigt zu Zyklus 2 Tag 1 einen statistisch signifikanten Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm sowohl hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung (OR_{strat} [95%-KI]: 2,07 [1,30; 3,31]; p=0,0022) als auch hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (OR_{strat} [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,85]; p=0,0177).

Auch zu Zyklus 3 Tag 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung (OR_{strat} [95%-KI]: 2,56 [1,33; 4,93]; 0,0048) und des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (OR_{strat} [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,92]; p=0,0359).

Für die anderen Zyklen zeigt sich für keine der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30

Für die überwiegende Mehrheit der mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) erhobenen Symptomskalen und Einzelsymptome liegen hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT vor:

- Symptomskala **Fatigue**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,59]; p<0,0001
- Symptomskala **Schmerz**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,53 [0,39; 0,73]; p<0,0001
- Symptomskala **Übelkeit/Erbrechen**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,28; 0,62]; p<0,0001
- Symptom **Atemnot**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,46 [0,32; 0,68]; p<0,0001
- Symptom **Appetitlosigkeit**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,33 [0,23; 0,49]; p<0,0001
- Symptom **Obstipation**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,38 [0,24; 0,61]; p<0,0001
- Symptom **Diarrhoe**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,22 [0,14; 0,35]; p<0,0001

Lediglich in Bezug auf das Symptom Schlaflosigkeit und die finanzielle Belastung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ENCO/CETUX und der zVT. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von ENCO/CETUX liegen für keine der Symptomskalen und Symptome vor.

Insgesamt betrachtet zeigen die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 eine wesentliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter der Behandlung mit ENCO/CETUX und somit eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT.

Fazit zur Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT, der vor allem auf einer Verzögerung der Krankheitsprogression, einem verbesserten Tumoransprechen, einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie sowie einer Verzögerung der Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Symptomatik beruht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Bezüglich des globalen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für alle untersuchten Skalen durchweg statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT:

- **Globaler Gesundheitsstatus**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,58]; p<0,0001
- Funktionsskala **körperliche Funktion**: .. HR_{strat} [95%-KI]: 0,43 [0,31; 0,59]; p<0,0001

- Funktionsskala **Rollenfunktion**:..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,60]; p<0,0001
- Funktionsskala **kognitive Funktion**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,74]; p=0,0003
- Funktionsskala **emotionale Funktion**: ... HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,29; 0,62]; p<0,0001
- Funktionsskala **soziale Funktion**:..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,57 [0,41; 0,79]; p=0,0007

FACT-C

Es zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung durchweg statistisch signifikante Vorteile zugunsten von ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT:

- **Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer (FACT-C) Gesamtscore**
  MID 5 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; p<0,0001
  MID 8 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,34 [0,25; 0,47]; p<0,0001

- **Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) Gesamtscore**
  MID 3 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,56]; p<0,0001
  MID 7 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,37 [0,27; 0,52]; p<0,0001

- **Kolonkarzinom-spezifische Subskala (CCS)** des FACT-C
  MID 2 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,44]; p<0,0001
  MID 3 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,30 [0,21; 0,44]; p<0,0001

- **FACT-C Trial Outcome Index (TOI-C)**
  MID 4 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,35 [0,26; 0,47]; p<0,0001
  MID 6 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; p<0,0001

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersuchten Skalen und Module der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-C zeigen sich Vorteile für die Therapie mit ENCO/CETUX. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT, der auf einer Verzögerung der Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands, der allgemeinen Funktionen (körperlich, kognitiv, emotional, sozial sowie Rollenfunktion) und der indikationsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von ENCO/CETUX zeigen sich für die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,89]; p=0,0075), der zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse (UE) ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,36 [0,21; 0,63]; p=0,0002) sowie der

schweren UE ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,47 [0,36; 0,62]; p<0,0001). Hinsichtlich der Gesamtrate UE und der Gesamtrate nicht schwerer UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (weder für die UESI insgesamt noch für schwerwiegende, schwere oder nicht schwere UESI).

Bei Betrachtung der einzelnen UESI zeigt sich für Myopathie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von ENCO/CETUX (jegliche UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 4,84 [1,88; 12,48]; p=0,0003; nicht schwere UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 4,75 [1,84; 12,26]; p=0,0004). Der Großteil der Ereignisse war nicht schwer; eine schwere Myopathie kam nur in einem Fall im ENCO/CETUX-Arm vor (kein Fall im Kontroll-Arm); SUE kamen nicht vor.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX liegt für das palmar-plantare Erythrodysästhesiesyndrom vor. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von ENCO/CETUX (jegliche UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,45 [0,20; 1,00]; p=0,0439; nicht schwere UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,90]; p=0,0233). Der Großteil der Ereignisse war nicht schwer; ein schweres Ereignis kam nur in einem Fall im ENCO/CETUX-Arm vor (kein Fall im Kontroll-Arm); SUE kamen nicht vor.

Für alle weiteren UESI bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Bei den häufigen UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) (jegliche UE) zeigen sich für eine Vielzahl an SOC und PT statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ***zugunsten*** von ENCO/CETUX:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie die dazugehörigen PT Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie die dazugehörigen PT Dermatitis akneiform, Alopezie und Hautfissuren
- PT Rückenschmerzen, PT Hypokaliämie, PT Paronychie, PT Lungenembolie, PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Leukozytenzahl erniedrigt, PT Neutrophilenzahl erniedrigt
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der dazugehörige PT Neutropenie

Statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ***zuungunsten*** von ENCO/CETUX zeigen sich für die folgenden SOC und PT:

- PT Hauthyperpigmentierung

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie die dazugehörigen PT Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerzen in den Extremitäten
- SOC Erkrankungen des Nervensystems sowie der dazugehörige PT Kopfschmerzen
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
- SOC Augenerkrankungen

Für alle weiteren häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten und zusatznutzenrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den häufigen SUE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen *zugunsten* von ENCO/CETUX; dieser Unterschied ist auch zusatznutzenrelevant. Für alle weiteren häufigen SUE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Unterschiede *zuungunsten* von ENCO/CETUX kommen entsprechend in dieser Kategorie nicht vor.

Auch bei den häufigen schweren UE zeigen sich für einige SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede *zugunsten* von ENCO/CETUX; diese Unterschiede sind auch zusatznutzenrelevant:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie der dazugehörige PT Diarrhoe
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie der dazugehörige PT Asthenie
- SOC Untersuchungen sowie der dazugehörige PT Neutrophilenzahl erniedrigt
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der dazugehörige PT Neutropenie
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für alle weiteren häufigen schweren UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Unterschiede *zuungunsten* von ENCO/CETUX kommen entsprechend in dieser Kategorie nicht vor.

Bei den häufigen nicht schweren UE nach SOC und PT zeigen sich ebenfalls für mehrere PT statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen *zugunsten* von ENCO/CETUX:

- PT Dermatitis akneiform, PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, PT Alopezie, PT Hautfissuren, PT Übelkeit, PT Diarrhoe, PT Stomatitis, PT Rückenschmerzen, PT Hypokaliämie, PT Paronychie, PT Neutropenie

Statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen *zuungunsten* von ENCO/CETUX zeigen sich für die folgenden SOC und PT:

- PT Hauthyperpigmentierung
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie die dazugehörigen PT Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerzen in den Extremitäten
- SOC Erkrankungen des Nervensystems sowie der dazugehörige PT Kopfschmerzen
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
- SOC Augenerkrankungen

Für alle weiteren häufigen nicht schweren UE nach SOC und PT zeigen sich hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten und zusatznutzenrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit Verträglichkeit

Insgesamt zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit ENCO/CETUX bei den Gesamtraten der SUE, der zum Therapieabbruch führenden UE und der schweren UE sowie bei dem UESI palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom und bei diversen häufigen UE nach SOC und PT (jegliche UE). Von besonderer Bedeutung sind darüber hinaus vor allem die zahlreichen Vorteile bei den häufigen schweren UE nach SOC und PT sowie bei den häufigen SUE (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), während Nachteile für die Therapie mit ENCO/CETUX in diesen beiden wichtigen Kategorien der häufigen UE nicht vorkommen.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von ENCO/CETUX zeigen sich bei dem UESI Myopathie sowie bei den häufigen UE (jegliche UE) und den häufigen nicht schweren UE nach SOC und PT. Der Großteil der UE war nicht schwer und nicht schwerwiegend. Die Ereignisse betrafen den PT Hauthyperpigmentierung sowie die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, die SOC Erkrankungen des Nervensystems, die SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) sowie die SOC Augenerkrankungen. Bei den meisten Ereignissen handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Encorafenib oder Cetuximab, die meist transient bzw. gut behandelbar sind.

Für den Endpunkt Sicherheit ergibt sich vor allem aufgrund der zahlreichen deutlichen Vorteile hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Ereignisse, denen lediglich einige Nachteile bei ausschließlich nicht schweren Ereignissen gegenüberstehen, ein **Hinweis auf einen**

beträchtlichen Zusatznutzen für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT.

Subgruppen

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenanalysen ergeben keine nutzenbewertungsrelevanten Subgruppenmodifikationen. Aus Sicht von Pierre Fabre gilt der Zusatznutzen daher für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Encorafenib.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit ca. 25.990 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 32.300 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2016 ist das Kolorektalkarzinom (KRK) eine der häufigsten Krebserkrankung in Deutschland. Die Prognose der Patienten mit KRK hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose und von biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein diverser Mutationen ab. Weisen Patienten, die in den früheren Stadien I und II diagnostiziert werden, noch ein relatives 5-Jahresüberleben von ca. 95% bzw. 83% auf, so beträgt es im metastasierten Stadium nur noch etwa 13–14%.

Die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebietes befinden sich im metastasierten Stadium; zudem weisen ihre Tumoren eine BRAF-V600E-Mutation auf. BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der Patienten mit mKRK; in den meisten Fällen ist Kodon 600 betroffen. Während beim mKRK insgesamt durch die modernen Systemtherapien (monoklonale Antikörper plus Chemotherapie) das OS auf mittlerweile ca. 30 Monate gesteigert werden konnte, haben Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eine wesentlich schlechtere Prognose: Das mediane OS dieser Patienten liegt je nach Publikation zwischen lediglich 7 und 24 Monaten, wobei im Schnitt von etwa 12 Monaten ausgegangen werden kann. Dies zeigt deutlich den hohen therapeutischen Bedarf für eine wirkungsvolle Therapie des mKRK mit BRAF-V600E-Mutation.

Der Zusatznutzen der Therapie mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT besteht in der Überlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der ersten und zweiten Krankheitsprogression und einer damit einhergehenden Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie, des Tumoransprechens, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verbindung mit einer Überlegenheit bei der Verträglichkeit vor allem hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Ereignisse.

Für die Therapie mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie liegt – basierend auf den hier dargelegten Analysen nach Abwägung der deutlichen Vorteile hinsichtlich der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der schweren und schwerwiegenden UE – ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT, operationalisiert als Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab, vor. Dieser Zusatznutzen gilt für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Encorafenib (Braftovi®) ist angezeigt in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention Encorafenib wird in 28-tägigen Zyklen in Kombination mit Cetuximab verabreicht. Der BRAF-Kinase-Inhibitor Encorafenib ist in den Wirkstärken 50 mg und 75 mg erhältlich. Die empfohlene Tagesdosis beträgt im vorliegenden Anwendungsgebiet 300 mg, so dass entsprechend sechs Kapseln à 50 mg bzw. vier Kapseln à 75 mg einmal täglich

einzunehmen sind. Der gegen EGFR gerichtete Antikörper Cetuximab wird – entsprechend der Fachinformation – einmal wöchentlich intravenös mit einer Initialdosis von 400 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) und einer anschließenden Dosierung von 250 mg/m^2 KOF verabreicht (1, 2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-219) vom 18.11.2019 die zVT patientenindividuelle Therapie unter Nennung einzelner Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien fest (3). Zusätzlich zu den vom G-BA aufgeführten Therapien sieht Pierre Fabre auch die Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern in Kombination mit einer Chemotherapie als Teil der zVT (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Patientenrelevante Endpunkte

Bezugnehmend auf § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat die Bestimmung des Zusatznutzens anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen zu erfolgen (4). Dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend werden die nachfolgend aufgeführten Endpunkte in den jeweiligen Endpunktkategorien als relevant eingestuft und berücksichtigt:

- Mortalität: OS
- Morbidität
    - PFS
    - Tumoransprechen: ORR, DOR, TTR
    - PFS2
    - TFST, TSST
    - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
    - Gesundheitszustand: PGIC
    - Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
    - EORTC QLQ-C30
    - FACT-C
- Verträglichkeit: UE

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

Studientyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Suche nach Studien für den direkten Vergleich

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

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

		Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	• Kinder und Jugendliche • Andere Tumorentitäten • Patienten, die noch keine systemische Vortherapie erhalten haben • Andere BRAF-Mutationen
2	Prüfintervention	Behandlung mit 300 mg Encorafenib p.o. einmal täglich in Kombination mit Cetuximab gemäß Fachinformation	• Andere Interventionen • Andere Kombinationstherapien

		Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
3	Vergleichsintervention[a]	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab • 5-Fluorouracil ± Bevacizumab • Capecitabin ± Bevacizumab • Irinotecan ± Cetuximab • Trifluridin/Tipiracil	Andere Vergleichsintervention
4	Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden berichtet • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet
5	Studientyp	RCT	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Case Reports
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar, Meta-Analysen von RCT	Review-Artikel, Conference Abstracts, keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, andere Publikationstypen[b]

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

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

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; p.o.: Per os/oral; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Suche nach Studien für den indirekten Vergleich

Bei der Suche nach Studien für einen direkten Vergleich wurde eine Studie identifiziert, die Studie BEACON CRC (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Für die Studienpatienten ist mit der im Kontroll-Arm verwendeten Vergleichstherapie Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab eine korrekte Umsetzung der zVT gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), daher wird die Studie für einen direkten Vergleich herangezogen.

Um die vorliegende Evidenz möglichst umfassend darzustellen und die Möglichkeit der Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der vom G-BA vergebenen zVT (Ausschluss der EGFR-Inhibitoren) zu evaluieren, wurde darüber hinaus nach Studien gesucht, die einen adjustierten indirekten Vergleich gegen die im direkten Vergleich nicht abgedeckten Bestandteile (bzw. Substanzklassen) der zVT ermöglichen.

Um mögliche Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich zu identifizieren, wurden anhand der in Tabelle 4-3 prädefinierten Selektionskriterien zunächst Studien mit der Intervention ENCO/CETUX gesucht.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit ENCO/CETUX für einen adjustierten indirekten Vergleich

		Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	• Kinder und Jugendliche • Andere Tumorentitäten • Patienten, die noch keine systemische Vortherapie erhalten haben • Andere BRAF-Mutationen
2	Prüfintervention	Behandlung mit 300 mg Encorafenib p.o. einmal täglich in Kombination mit Cetuximab gemäß Fachinformation	• Andere Interventionen • Andere Kombinationstherapien
3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	-
4	Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden berichtet • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet
5	Studientyp	RCT	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Case Reports
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar, Meta-Analysen von RCT	Review-Artikel, Conference Abstracts, keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, andere Publikationstypen[a]

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

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; p.o.: Per os/oral; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Da bei dieser Suche neben BEACON CRC keine weitere RCT identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1), kommen als Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich nur Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab in Frage. Für die sich anschließende Suche nach Studien für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich mit den genannten Brückenkomparatoren wurden die in Tabelle 4-4 dargestellten Selektionskriterien verwendet.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit den Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	• Kinder und Jugendliche • Andere Tumorentitäten • Patienten, die noch keine systemische Vortherapie erhalten haben • Andere BRAF-Mutationen
2	Prüfintervention	FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab oder Irinotecan in Kombination mit Cetuximab entsprechend der Anwendung in der Studie BEACON CRC	• Andere Interventionen • Andere Kombinationstherapien
3	Vergleichsintervention	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • FOLFOX ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab • FOLFIRI ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab • 5-Fluorouracil ± Bevacizumab • Capecitabin ± Bevacizumab • Irinotecan • Trifluridin/Tipiracil	• Andere Interventionen • Andere Kombinationstherapien

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
4	Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden berichtet • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten werden berichtet
5	Studientyp	RCT	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Case Report
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studien-bericht verfügbar, Meta-Analysen von RCT	Review-Artikel, Conference Abstracts, keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, andere Publikationstypen[a]

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

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Studienregistersuche erfolgt in den Registern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), ICTRP (apps.who.int/trialsearch) und EU-CTR (www.clinicaltrialregister.eu). Für jedes der genannten Studienregister wird eine individuelle Suchstrategie adaptiert und es wird nach

abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Die jeweiligen Suchstrategien werden dokumentiert und können Anhang 4-B entnommen werden.

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem AMIS (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

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

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

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der genannten Kriterien als niedrig oder hoch einzustufen. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung möglicher verzerrender Aspekte in ihrer Grundaussage

verändern. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt analog, wobei hierfür die nachfolgenden Kriterien berücksichtigt werden:

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

Patientencharakteristika

- Demografie
    - Alter
    - Geschlecht
    - Region
    - Abstammung
- Krankheitsspezifische Charakteristika
    - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

  - Krankheitsstadium bei Studieneinschluss
  - Lokalisation des Primärtumors
  - Resektionsstatus des Primärtumors
  - Anzahl betroffener Organe
  - Metastasenlokalisation
  - Mikrosatelliteninstabilität (MSI)-Status (Polymerase-Kettenreaktion [PCR])
  - Carcino-Embryonales Antigen (CEA)
  - C-reaktives Protein (CRP)
  - Carbohydrate Antigen (CA) 19.9
- Mutationsstatus
  - BRAF-V600E-Mutationsstatus (Lokal)
  - RASwt-Status (Lokal)
  - BRAF-V600E-Mutationsstatus (Zentral)
  - KRAS-Mutationsstatus (Zentral)
  - BRAF-V600E-Mutationsstatus im zentralen und/oder lokalen Test nachgewiesen
- Antineoplastische systemische Vortherapie
  - Anzahl an systemischen Vortherapien der metastasierten Erkrankung

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

Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität: OS
- Morbidität
  - PFS
  - Tumoransprechen: ORR, DOR, TTR
  - PFS2
  - TFST, TSST
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
  - Gesundheitszustand: PGIC
  - Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- EORTC QLQ-C30
- FACT-C

- Verträglichkeit: UE
  - Gesamtraten der UE
    - Jegliche UE
    - SUE
    - Zum Therapieabbruch führende UE
    - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥3)
    - Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3)
  - SOC und PT für zum Therapieabbruch führende UE (deskriptive Auswertung)
  - UESI (Gesamtrate sowie einzelne UESI getrennt nach jegliche UE, SUE, schwere UE und nicht schwere UE)
  - Häufige UE nach SOC und PT
    - SOC und PT für UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
    - SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
    - SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
    - SOC und PT für nicht schwere UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für nicht schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Patientenrelevanz und Validität

Gesamtüberleben

Das OS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Der Endpunkt OS ist nach allgemeinem Konsens ein direkt patienten- und bewertungsrelevanter Endpunkt und wird in einem Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben (5, 6). Der Endpunkt kann objektiv interpretiert werden, die Validität ist gegeben.

Progressionsfreies Überleben

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

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

Tumoransprechen: Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen

Das Tumoransprechen ist ein eigenständiger patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein sehr bedeutsames Therapieziel in der Onkologie (7). Das Tumoransprechen ist über die ORR, die DOR und die TTR operationalisiert.

Das Tumoransprechen ist bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie (8-11). Somit ist dieser Endpunkt als Parameter für die Morbidität des Patienten und das Fortschreiten der Erkrankung patientenrelevant.

Die **ORR** ist definiert als der Anteil der Patienten mit CR oder PR als BOR. Als BOR wird das beste Ansprechen zwischen der Randomisierung und einer möglichen dokumentierten Krankheitsprogression bzw. dem Datenschnitt definiert. Das Tumoransprechen wird gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 bewertet.

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

Die **TTR** ist definiert als die Zeit ab Randomisierung und bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder CR).

Progressionsfreies Überleben 2

Das PFS2 ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach Start einer nachfolgenden Antitumortherapie oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt.

Das PFS betrachtet nur den Zeitraum der betreffenden Antitumortherapie bis zum Auftreten einer Progression bzw. des Todes unter oder unmittelbar nach dieser Therapie (mit Zensierung im Falle einer Folgetherapie ohne vorherige Progression). Somit wird hier nur der direkte Effekt des zu bewertenden Arzneimittels in Betracht gezogen, nicht aber Effekte über die Progression hinaus.

Das PFS2 hingegen beobachtet auch Effekte, die über den Zeitraum der Einnahme bzw. Verabreichung der untersuchten Studientherapie hinausgehen. Auch die EMA weist in ihren Guidelines auf die Relevanz von PFS2 hin. So könnte ein weitreichender Behandlungseffekt

der Studienmedikation, auch über den Progress hinaus, auf weitere Behandlungen vorliegen, der mit der Erhebung des PFS2 ersichtlich wird (5, 12).

Zeit bis zur Folgetherapie: TFST, TSST

Die Zeit bis zur Folgetherapie ist operationalisiert über die Endpunkte TFST und TSST.

TFST ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start der ersten nachfolgenden Antitumortherapie oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt.

TSST ist bei Patienten, die eine nachfolgende Antitumortherapie erhalten, als unterstützende Analyse zu PFS2 zu sehen. TSST ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start der zweiten nachfolgenden Antitumortherapie oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.

Durch die Erhebung der Endpunkte TFST bzw. TSST können längerfristige Effekte von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab sowohl auf den Krankheitsverlauf als auch auf die Behandlung mit nachfolgenden Therapien analysiert werden.

Zudem sind die nachfolgenden Antitumorbehandlungen, insbesondere Chemotherapien, oftmals mit starken und belastenden Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus stehen den Patienten nach einer Zweit-/Drittlinie kaum noch verbleibende Therapieoptionen offen und der Nutzen solcher späten Therapielinien ist limitiert (13). Daher sind die Endpunkte TFST und TSST direkt patientenrelevant.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Die VAS des Fragebogens EQ-5D wird zur Beurteilung des Gesundheitszustands herangezogen. Der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelte Fragebogen EQ-5D dient der Unterstützung gesundheitsbezogener Erhebungen. Als generisches Instrument ist der Fragebogen nicht für eine spezielle Indikation validiert, kann jedoch universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus im Rahmen klinischer Untersuchungen angewendet werden. Der EQ-5D ist für zahlreiche Länder validiert und gehört zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Instrumenten zur Erhebung des Gesundheitsstatus (14). Der Fragebogen setzt sich aus insgesamt sechs Items zusammen. Zum einen sollen die Patienten ihren Gesundheitszustand hinsichtlich fünf verschiedener Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen sowie Ängste/Depressionen) bewerten, zum anderen wird die Selbsteinschätzung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustands anhand der VAS abgefragt (15). Die VAS stellt eine vertikale Skala dar, mittels derer die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 bewerten, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Mithilfe eines ankerbasierten Verfahrens wurde von Pickard et al. eine klinisch relevante Differenz bestimmt, bei der sowohl der ECOG-PS als auch der FACT-G-Quintile als Anker dienten. Insbesondere die Validierung mittels FACT-G wurde als relevant erachtet und die MID lag hier bei einer Spanne von 7 bis 10 Punkten (16). Die Analyse der Zeit bis zur definitiven

Verschlechterung unter Verwendung der MID von 7 und 10 Punkten wird zur Beurteilung einer relevanten Verschlechterung als relevant angesehen. Die definitive Verschlechterung wird für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als Verschlechterung, ohne anschließende Besserung über diesen Schwellenwert im weiteren Studienverlauf. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis gewertet.

Symptome einer Tumorerkrankung stellen eine starke Belastung der physischen und psychischen Verfassung der Patienten dar und gehen mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und dadurch bedingt einer Verschlechterung der Lebensqualität einher. Die Morbidität ist daher eines der wichtigsten Kriterien in klinischen Studien sowie bei der Nutzenbewertung durch IQWiG und G-BA und stellt aufgrund ihrer direkten klinischen Relevanz unstrittig eine patientenrelevante Zielgröße dar(6). Neben Daten zu Mortalität und Lebensqualität soll dabei insbesondere auch der Gesundheitszustand berücksichtigt werden. Die Patientenrelevanz begründet das IQWiG damit, dass sich ein Tumorwachstum oder eine auftretende Progression in der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausprägen kann (17). Im Rahmen der Nutzenbewertung spielt die VAS des EQ-5D eine übergeordnete Rolle. So wurde die VAS zur Messung des Gesundheitszustands in vergangenen Bewertungen zum mKRK akzeptiert und als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen (18).

Gesundheitszustand: PGIC

Der Fragebogen PGIC ist ein indikationsübergreifender Fragebogen, welcher zur Gesamtbewertung der Behandlung eingesetzt wird (19). Dieser Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt beim PGIC anhand von sieben Kategorien (1 = sehr viel verbessert bis 7 = sehr viel verschlechtert). Hierbei wird die Veränderung der Kolonkarzinom-Symptome im Verlauf der Therapie im Vergleich zum Behandlungsbeginn evaluiert.

PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, das den Behandlungserfolg aus Sicht des Patienten beurteilt und so einen Rückschluss auf den Gesundheitszustand des Patienten unter Behandlung zulässt. Aus diesem Grund ist der PGIC ein geeignetes Messinstrument zur Darstellung der Morbidität und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar (19, 20).

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

- Dem globalen Gesundheitsstatus/der globalen Lebensqualität;
- 5 Funktionsskalen: körperliche, emotionale, soziale, Rollen- und kognitive Funktion;

- 3 Symptomskalen: Fatigue (Erschöpfung), Schmerz, Übelkeit und Erbrechen;
- 5 Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen: Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhoe, sowie
- die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung.

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

Die Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung unter Verwendung der MID von 10 Punkten zur Beurteilung einer relevanten Verschlechterung wird als relevant angesehen. Die definitive Verschlechterung wird für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als Verschlechterung, ohne anschließende Besserung über diesen Schwellenwert im weiteren Studienverlauf. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis gewertet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach 5. Kap. § 3 Abs. 1 der VerfO ist die Lebensqualität patientenrelevant.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG und der Bewertungspraxis des G-BA werden der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur körperlichen, emotionalen, sozialen und kognitiven Funktion sowie zur Rollenfunktion zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ist als MID validiert (23) und wird auch in diesem Nutzendossier verwendet. Die restlichen Funktionsskalen sind der Morbidität zugeordnet (s. o.).

FACT-C

Der FACT-C ist zusammengesetzt aus

- dem generischen Grundmodul FACT-G und
- der indikationsspezifischen Subskala CCS.

Im generischen Teil werden die Dimensionen körperliches (Subskala PWB), soziales/familiäres (Subskala SWB), emotionales (Subskala EWB) und funktionelles Wohlbefinden (Subskala FWB) erhoben. Die indikationsspezifische Subskala besteht aus neun zusätzlichen Fragen zu KRK-spezifischen Symptomen, zwei davon werden nur von Patienten mit Stoma beantwortet.

Aus den verschiedenen Bestandteilen des FACT-C lassen sich mehrere Scores berechnen:

- FACT-G Gesamtscore
- CCS
- FACT-C Gesamtscore (aus FACT-G Gesamtscore und CCS)

- TOI-C (aus den Subskalen PWB, FWB und CCS)

Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit mKRK (24). Die Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung unter Verwendung der MID von 5 und 8 Punkten (FACT-C), 3 und 7 Punkten (FACT-G), 4 und 6 Punkten (TOI-C) und 2 und 3 Punkten (CCS) wird zur Beurteilung einer relevanten Verschlechterung als relevant angesehen. Die definitive Verschlechterung wird für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als Verschlechterung, ohne anschließende Besserung über diesen Schwellenwert im weiteren Studienverlauf. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis gewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Nach dem 5. Kap. § 3 Nr. 1 der VerfO des G-BA sind UE generell patientenrelevant. Sie werden in den klinischen Studien prinzipiell erhoben, um die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit einer Intervention zu beurteilen. Im Allgemeinen werden UE standardisiert bewertet, z. B. werden sie gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und ihre Schwere nach national anerkannten Kriterien bewertet, z. B. gemäß CTCAE des National Cancer Institute (NCI). Es werden sämtliche Ereignisse als UE betrachtet, die während der Behandlungsphase (ab dem Start der Therapie) und bis 30 Tage nach Ende der Therapie auftraten oder sich verschlechterten. Darüber hinaus werden neu auftretende SUE, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden kann, auch über diesen Zeitraum hinaus erfasst.

Zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab werden die folgenden UE betrachtet und bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Gesamtraten der UE
    - Jegliche UE
    - SUE
    - Zum Therapieabbruch führende UE
    - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
    - Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3)
- SOC und PT für zum Therapieabbruch führende UE (deskriptive Auswertung)
- UESI (Gesamtrate sowie einzelne UESI getrennt nach jegliche UE, SUE, schwere UE und nicht schwere UE)
- Häufige UE nach SOC und PT
    - SOC und PT für UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

- SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SOC und PT für nicht schwere UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für nicht schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Primär relevante Analysen

Ereigniszeitanalysen

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

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

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

Inzidenzanalysen

Zur Auswertung der Endpunkte ORR und PGIC wird ein stratifiziertes, logistisches Regressionsmodell herangezogen. Der Behandlungsunterschied wird anhand des OR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen Tests herangezogen. Ergänzend werden das nicht stratifizierte relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt.

MMRM-Analysen

Patientenberichtete Endpunkte (mit Ausnahme des PGIC) werden zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) analysiert. Auf Basis eines random-intercept random-slope Modells wird der adjustierte Mittelwert (Least Square [LS]-Mean Schätzer) für die Veränderung gegenüber Baseline sowohl für jeden Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, als auch über die Erhebungsdauer hinweg berechnet. Der Behandlungsunterschied wird anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-Mean Schätzer) dargestellt und mittels Restricted Maximum Likelihood (REML)-Analyse mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berechnet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede wird Hedges´g herangezogen. Ein Behandlungsunterschied wird als klinisch relevant betrachtet, wenn das KI des Hedges´g vollständig oberhalb von 0,2 bzw. unterhalb von -0,2 liegt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen der Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse gegenüber methodischen Variationen, wie z. B. der Wahl der Analysepopulation, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Anwendung von Ersetzungsstrategien bei fehlenden Werten. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

betrachteten Endpunkte werden nachfolgend beschriebene Sensitivitätsanalysen durchgeführt und zusätzlich zu den primär relevanten Analysen dargestellt.

- Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten OS, PFS2, TFST und TSST:
    - Betrachtung nicht stratifizierter Modelle und Tests
- Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten PFS, DOR und TTR:
    - Tumorbewertung durch den Prüfarzt
    - Betrachtung nicht stratifizierter Modelle und Tests
- Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt ORR:
    - Tumorbewertung durch den Prüfarzt
- Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und FACT-C:
    - Betrachtung nicht stratifizierter Modelle und Tests

Zeigen die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse für einen Endpunkt erhebliche Unterschiede zu denen der primär relevanten Analyse, wird dies bei der Ableitung des Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt. Bei konsistenten Ergebnissen in allen Analysen ist die primär relevante Analyse als robust zu betrachten, so dass die Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene auf Basis der Ergebnisse der primär relevanten Analyse durchgeführt werden kann.

Neben Sensitivitätsanalysen werden zudem die folgenden Analysen ergänzend dargestellt:

- Ergänzende Analysen zu den Endpunkten Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie:
    - Deskriptive Auswertung der betreffenden Folgetherapien in Form von Häufigkeitstabellen
- Ergänzende Analysen zu den Endpunkten EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und FACT-C:
    - Auswertung relevanter Subskalen (bei FACT-C)
    - Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft
    - Abbildung des deskriptiven Verlaufs über die Erhebungsdauer hinweg anhand des Mittelwerts (MW) sowie der Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm
    - MMRM-Analysen
- Ergänzende Analysen zum Endpunkt PGIC:

    - Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft

- Ergänzende Analysen zum Endpunkt UE:
    - Gesamtrate schwerwiegender UESI, schwerer UESI (CTCAE-Grad ≥3) und nicht schwerer UESI (CTCAE-Grad <3)
    - Deskriptive Auswertung in Form von Häufigkeitstabellen für weitere UE nach SOC und PT
        - SOC und PT für UE getrennt nach einzelnen Schweregraden

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach

Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Effektunterschiede für einzelne Patientengruppen bestehen. Im vorliegenden Modul werden die in Tabelle 4-5 aufgeführten Subgruppenmerkmale hinsichtlich möglicher Effektmodifikationen untersucht.

Tabelle 4-5: Berücksichtigte Subgruppenmerkmale

Subgruppenmerkmal	**Ausprägungen**
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Abstammung	Kaukasisch Nicht kaukasisch
ECOG-PS	0 1
Frühere Behandlung mit Irinotecan	Ja Nein
Cetuximab-Quelle	US-Zulassung EU-Zulassung
Region	Nordamerika Europa Rest der Welt
Anzahl an Vortherapien	1 2
Anzahl betroffener Organe	≤2 ≥3
CEA	≤ULN >ULN
CRP	≤ULN >ULN
Resektionsstatus des Primärtumors	Keine Resektion/partielle Resektion Vollständige Resektion
Tumorlokalisation	Links Rechts Links und rechts

Subgruppenmerkmal	**Ausprägungen**
Lebermetastasen 1 (basierend auf der Beurteilung von Ziel- und Nicht-Zielläsionen)	Ja Nein
Lebermetastasen 2 (basierend entweder auf Krankheitsmerkmalen oder Tumorläsionen)	Keine Lebermetastasen Lebermetastasen und AST und ALT <3 x ULN Lebermetastasen und AST und/oder ALT ≥3 x ULN
ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CRP: C-reaktives Protein; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU: Europäische Union; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; US: Vereinigte Staaten	

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

Für alle Wirksamkeitsendpunkte (bis auf den Endpunkt ORR), patientenberichtete Endpunkte (bis auf PGIC) und für die UE wird das HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Dementsprechend wird auch zur Berechnung des p-Werts ein nicht stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Für den Endpunkt ORR wird das OR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf einem nicht stratifizierten, logistischen Regressionsmodell berechnet.

Für den Endpunkt PGIC werden Subgruppenanalysen nur für den Zeitpunkt Zyklus 2 Tag 1 durchgeführt. Zyklus 2 Tag 1 ist der späteste Zeitpunkt, zu dem noch eine ausreichend große Anzahl Patienten im Kontroll-Arm (125 Patienten von 221 Patienten in der ITT-Population) den Fragebogen ausgefüllt hat. Nach diesem Zeitpunkt sank die Zahl der Patienten mit jedem Zyklus, so dass Subgruppenanalysen wenig aussagekräftig wären. Da außerdem zu Zyklus 2 Tag 1 der Großteil der Patienten eine Verbesserung aufwies, wurde die Subgruppenanalyse für den Anteil an Patienten mit Verbesserung durchgeführt.

Subgruppenanalysen der häufigen UE nach SOC und PT werden nur dann durchgeführt, wenn in der Analyse auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für das jeweilige UE festgestellt wird. Subgruppenanalysen der UESI getrennt nach SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) und nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) werden nur dann durchgeführt, wenn in der Analyse auf Basis der jeglichen UE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für das jeweilige UESI festgestellt wird.

Die Bewertung möglicherweise variierender Effekte zwischen den betrachteten Subgruppenausprägungen erfolgt auf Basis von Interaktionstests. Zur Identifikation von signifikanten Effektmodifikationen wird ein p-Wert herangezogen, welcher, abhängig von der Art der primär relevanten Analyse, auf folgendem Test basiert:

- Für Endpunkte, deren primär relevante Analyse eine Ereigniszeitanalyse darstellt, werden Effektmodifikationen auf Basis des p-Werts eines Wald-Tests zur Untersuchung des Interaktionsterms aus einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell, welches die Kovariaten Behandlung und Subgruppenmerkmal sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasst, beurteilt.
- Für die Endpunkte ORR und PGIC werden Effektmodifikationen auf Basis des p-Werts eines Wald-Tests zur Untersuchung des Interaktionsterms aus einem nicht stratifizierten, logistischen Regressionsmodell, welches die Kovariaten Behandlung und Subgruppenmerkmal sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasst, beurteilt.

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

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

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
NCT02928224 (BEACON CRC, ARRAY-818-302)	ja	nein[a]	laufend	Beginn[b]: 05/2017 Voraussicht-liches Ende: QIII-IV/2021	a) Triplett-Arm: Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab b) Dublett-Arm: Encorafenib + Cetuximab c) Kontroll-Arm: Wahl des Prüfarztes zwischen den Optionen Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab

a: Sponsor der Studie BEACON CRC ist die Firma Array BioPharma Inc. (Boulder, USA). Pierre Fabre und Array BioPharma Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® und Mektovi® für Europa und anderen Regionen geschlossen.

b: Randomisierung des ersten Patienten im Phase-III-Teil der Studie; die Safety-Lead-In-Phase wurde nicht berücksichtigt.

FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Stand der Informationen ist der 15.04.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

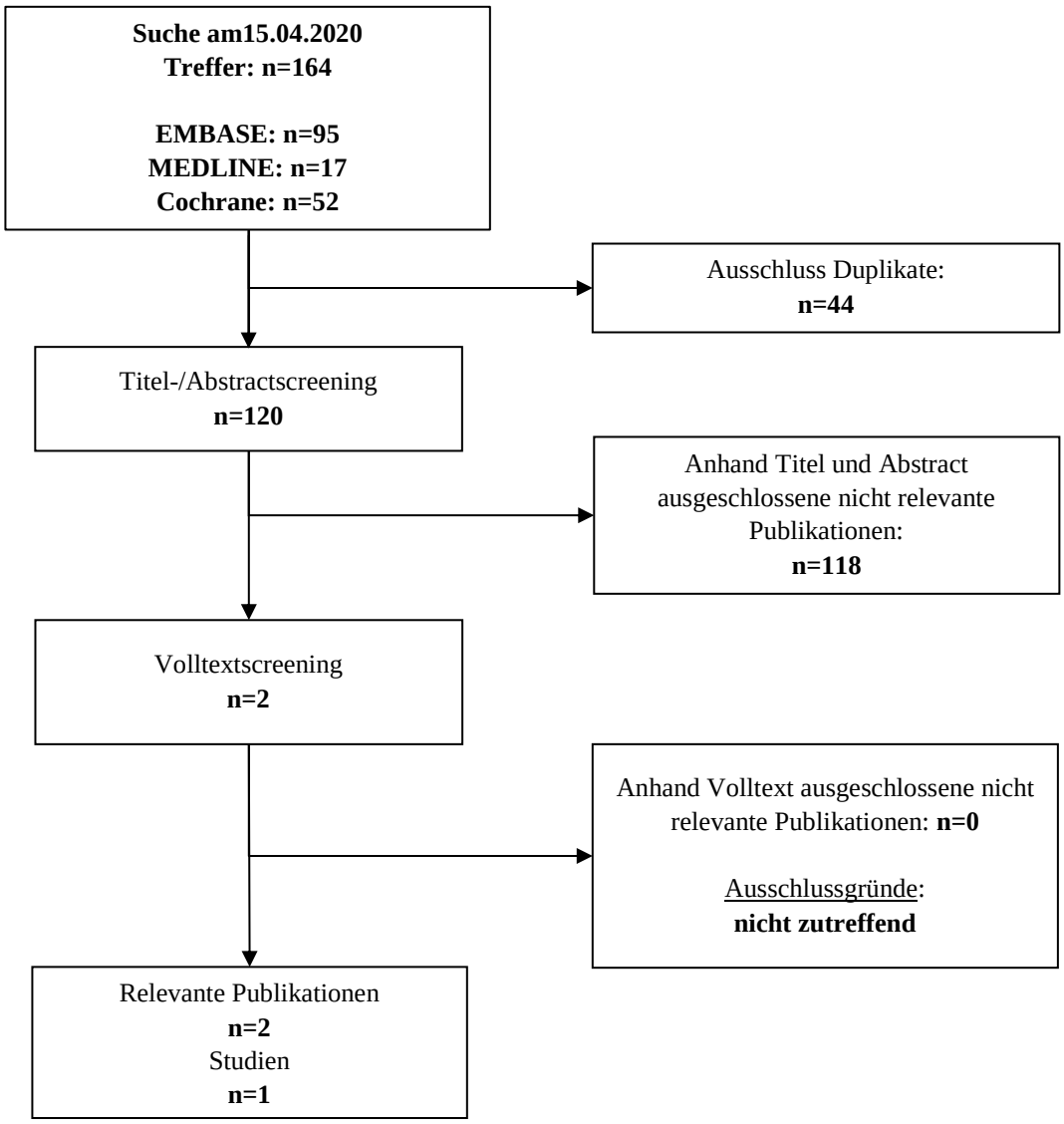


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib

Die bibliografische Literaturrecherche am 15.04.2020 ergab insgesamt 164 Treffer. Davon wurden 44 als Duplikate identifiziert. Von den verbliebenen 120 Treffern wurden 118 mittels Titel- und Abstract-Screening nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien ausgeschlossen. Es wurden 2 relevante Publikationen identifiziert, in denen Daten der Studie BEACON CRC präsentiert werden (13, 25).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
BEACON CRC	ClinicalTrials.gov (NCT02928224, (26)) EU-CTR (2015-005805-35, (27)) ICTRP (EUCTR2015-005805-35-GB, (28))	ja[b]	ja	laufend

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

b: Sponsor der Studie BEACON CRC ist die Firma Array BioPharma Inc. (Boulder, USA). Pierre Fabre und Array BioPharma Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® und Mektovi® in Europa und anderen Regionen geschlossen.

EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 15.04.2020.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch

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

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Es wurden keine weiteren relevanten Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen der genannten Studien gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 15. April 2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen**[d] **(ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BEACON CRC	ja	nein[e]	ja[e]	ja (29)	ja (26-28)	ja (13, 25, 30)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Sponsor der Studie BEACON CRC ist die Firma Array BioPharma Inc. (Boulder, USA). Pierre Fabre und Array BioPharma Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® und Mektovi® in Europa und anderen Regionen geschlossen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
BEACON CRC	Phase-III, RCT, offen, parallel[a], multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit mKRK und einer BRAF-V600E-Mutation, die nach einer oder zwei Vortherapien im metastasierten Setting eine Progression aufwiesen[b]	**Encorafenib + Cetuximab (ENCO/CETUX)** **(N=220)** **Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab (Kontrolle)** **(N=221)** Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab (ENCO/BINI/ CETUX) (N=224)	Screening: 28 Tage Behandlung: Die Patienten erhalten das Studienmedikament solange keines der Abbruchkriterien für die Beendigung der Behandlung erfüllt ist (z. B.: Progression, Tod, inakzeptable Toxizität, Rückzug der Einwilligungs-erklärung, Lost-to-follow-up, Start einer antineoplastischen Folgetherapie) Die Fortsetzung der Studienbehandlung über die Progression hinaus ist nur unter besonderen Umständen in Betracht zu ziehen (wenn der Patient klinisch von einer weiteren Behandlung über die Progression hinaus profitieren könnte)	Ort: 221 Zentren in 27 Ländern Zeitraum: 05/2017[c] – laufend Geplantes Studienende: Zeitpunkt, an dem für alle Patienten die Möglichkeit bestand, für mindestens ein Jahr nach Randomisierung des zuletzt aufgenommenen Patienten nachverfolgt zu werden und 80% der Patienten ein OS-Ereignis aufweisen. 1. Datenschnitt: 11.02.2019 (geplante primäre Analyse) 2. Datenschnitt[a]: 15.08.2019 (Update-Analyse zur Wirksamkeit)	Primäre Endpunkte: ORR[d] nach BICR und OS[d] für ENCO/BINI/ CETUX vs. Kontrolle Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: *Key-Secondary:* OS[d] ENCO/CETUX vs. Kontrolle *Weitere:* - ORR[d] nach BICR ENCO/CETUX vs. Kontrolle - PFS[d] nach BICR ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle - PFS[d] nach BICR ENCO/CETUX vs. Kontrolle - DOR, TTR, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, FACT-C, PGIC, UE

	Finale Analyse: Nach Erreichung der OS-Ereignisrate von 80% (voraussichtlich ca. QIII-IV/2021)

Relevante Studienarme sind durch Fettdruck gekennzeichnet.

a: Mit Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) wurde sieben Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch unter der Kontrolltherapie befanden, die Möglichkeit gegeben die ENCO/BINI/CETUX-Therapie zu erhalten; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet.

b: Patienten mit einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter Therapie wurden als metastasiert betrachtet.

c: Randomisierung des ersten Patienten im Phase-III-Teil der Studie; die Safety-Lead-in-Phase wurde nicht berücksichtigt.

d: Kontrolle der Gesamt-Alpha-Fehlerrate mittels Gatekeeping-Procedure und hierarchischem Test.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; BINI: Binimetinib; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CETUX: Cetuximab; DOR: Dauer des Ansprechens; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ENCO/CETUX**	**Irinotecan/ Cetuximab oder FOLFIRI/ Cetuximab**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
BEACON CRC	**Encorafenib:** 300 mg (4 × 75 mg Kapsel) QD p.o. **Cetuximab:** 400 mg/m² KOF initiale Dosis (120-min i.v. Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus), gefolgt von 250 mg/m² KOF (60-min i.v. Infusion) einmal wöchentlich 1 Zyklus = 28 Tage	**Wahl des Prüfarztes zwischen den Optionen Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab** Irinotecan: 180 mg/m² KOF (90-min i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15 Cetuximab: 400 mg/m² KOF initiale Dosis (120-min i.v. Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus), gefolgt von 250 mg/m² KOF (60-min i.v. Infusion) einmal wöchentlich **ODER** Irinotecan: 180 mg/m² KOF (90-min i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15 FA: 400 mg/m² KOF (120-min i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15 5-FU: 400 mg/m² KOF (initialer i.v. Bolus nicht länger als 15-min), dann 1.200 mg/m² KOF/d x 2 Tage als kontinuierliche i.v. Infusion (gesamt 2.400 mg/m² KOF über 46–48 h) an Tag 1 und 15 Cetuximab: 400 mg/m² KOF initiale Dosis (120-min i.v. Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus), gefolgt von 250 mg/m² KOF (60-min i.v. Infusion) einmal wöchentlich 1 Zyklus = 28 Tage	Vorbehandlung: Die Patienten mussten eine Krankheitsprogression nach einer oder zwei Vortherapien im metastasierten Setting aufweisen. Patienten, die zwei Vortherapien erhalten haben (d. h. diejenigen, die sich in der Studie in der Drittlinie befanden), mussten zuvor Oxaliplatin erhalten haben oder Oxaliplatin musste angeboten und abgelehnt worden sein, es sei denn, es war kontraindiziert. Die Anzahl an Patienten mit zwei Vortherapien wurde auf 215 limitiert (35% der insgesamt randomisierten Patienten). Patienten durften nicht mit jeglichem RAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor, Cetuximab, Panitumumab oder anderen EGFR-Inhibitoren vorbehandelt worden sein. Dosisanpassungen: Das Studienprotokoll enthält – konsistent mit der Fachinformation – detaillierte Vorgaben zu Therapieunterbrechung, Dosisreduktion und Therapieabbruch für den Fall des Auftretens von UE unterschiedlicher Ausprägung.

Studie	**ENCO/CETUX**	**Irinotecan/ Cetuximab oder FOLFIRI/ Cetuximab**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
In dieser Tabelle werden nur die für das Dossier relevanten Studienarme dargestellt.			
5-FU: 5-Fluorouracil; CETUX: Cetuximab; EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; ENCO: Encorafenib; FA: Folinsäure; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; MEK: Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)/Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK) kinase; p.o.: Per os/oral; QD: Einmal täglich; RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-13: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX N=220**	**Kontrolle N=221**
Randomisiert und nicht behandelt	4 (1,8)	28 (12,7)
Behandlung andauernd	30 (13,6)	7 (3,2)
Behandlung beendet	186 (84,5)	186 (84,2)
Progression	145 (65,9)	123 (55,7)
Veränderungen im Zustand des Patienten oder Entwicklung einer interkurrenten Erkrankung	11 (5,0)	16 (7,2)
Inakzeptable UE oder Unverträglichkeit gegenüber Studienmedikation	11 (5,0)	10 (4,5)
Tod	6 (2,7)	11 (5,0)
Rückzug der Einverständnis-erklärung	3 (1,4)	11 (5,0)
Relevante Dosisunterbrechung oder verpasste Dosen[a]	2 (0,9)	6 (2,7)
Patientenwunsch	3 (1,4)	5 (2,3)
Entscheidung des Prüfarztes	4 (1,8)	2 (0,9)
Anderer Grund	1 (0,5)	1 (0,5)
Erhalt einer Folgetherapie	0 (0,0)	1 (0,5)
Follow-up der Tumorbewertung andauernd	29 (13,2)	10 (4,5)
Follow-up der Tumorbewertung beendet	191 (86,8)	211 (95,5)
Progression	155 (70,5)	136 (61,5)
Tod	25 (11,4)	27 (12,2)
Rückzug der Einverständnis-erklärung	6 (2,7)	37 (16,7)
Anderer Grund	2 (0,9)	6 (2,7)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,5)	2 (0,9)
Erhalt einer Folgetherapie	2 (0,9)	3 (1,4)
Follow-up des Überlebens andauernd	85 (38,6)	49 (22,2)
Studie beendet	135 (61,4)	172 (77,8)
Tod	128 (58,2)	151 (68,3)
Rückzug der Einverständnis-erklärung	5 (2,3)	20 (9,0)
Lost-to-follow-up	2 (0,9)	1 (0,5)

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

a: Therapieunterbrechung für mehr als 28 aufeinanderfolgende Tage (Encorafenib) oder 2 verpasste aufeinanderfolgende Dosen Irinotecan, 5-FU, oder FA oder mehr als 4 verpasste aufeinanderfolgende Dosen Cetuximab.

5-FU: 5-Fluorouracil; CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FA: Folinsäure; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-14: Relevante Analysepopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
FAS[a]	220 (100)	221 (100)
Safety Set[b]	216 (98,2)	193 (87,3)

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

a: Das FAS besteht aus allen randomisierten Patienten.

b: Das Safety Set enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Bewertung nach der Behandlung aufwiesen, was den Tod einschließen kann.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Demografische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
MW (Sd)	60,2 (11,65)	58,4 (12,07)
Median	61	60
Min; Max	30; 91	27; 91

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Altersgruppe, n (%)		
<65 Jahre	137 (62,3)	149 (67,4)
65 bis <75 Jahre	63 (28,6)	55 (24,9)
≥75 Jahre	20 (9,1)	17 (7,7)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	114 (51,8)	94 (42,5)
Weiblich	106 (48,2)	127 (57,5)
Region, n (%)		
Nordamerika	29 (13,2)	29 (13,1)
Europa	144 (65,5)	125 (56,6)
Rest der Welt[a]	47 (21,4)	67 (30,3)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	25 (11,4)	39 (17,6)
Kaukasisch/weiß	183 (83,2)	172 (77,8)
Schwarz/afro-amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Indianer/Ureinwohner Alaskas	1 (0,5)	0 (0,0)
Andere	3 (1,4)	3 (1,4)
Aus Gründen der Vertraulichkeit nicht berichtet	8 (3,6)	7 (3,2)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
ECOG-PS, n (%)		
0	112 (50,9)	108 (48,9)
1	104 (47,3)	113 (51,1)
2	4 (1,8)[b]	0 (0,0)
Krankheitsstadium bei Studieneinschluss, n (%)		
Stadium IV	220 (100)	221 (100)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Linkes Kolon[c]	83 (37,7)	68 (30,8)
Rechtes Kolon	110 (50,0)	119 (53,8)
Linkes und rechtes Kolon	11 (5,0)	22 (10,0)
Unbekannt	16 (7,3)	12 (5,4)
Resektionsstatus des Primärtumors, n (%)		
Vollständige Resektion	123 (55,9)	122 (55,2)
Partielle Resektion/Unreseziert	97 (44,1)	99 (44,8)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Anzahl betroffener Organe		
MW (Sd)	3 (1,4)	3 (1,3)
Median	2	2
Min; Max	0; 7	1; 8
Anzahl betroffener Organe, n (%)		
≤2	117 (53,2)	123 (55,7)
≥3	103 (46,8)	98 (44,3)
Metastasenlokalisation, n (%)		
Leber	134 (60,9)	128 (57,9)
Lunge	83 (37,7)	86 (38,9)
Lymphknoten	82 (37,3)	88 (39,8)
Peritoneum/Omentum	97 (44,1)	93 (42,1)
MSI-Status (PCR), n (%)		
Abnormal hoch	19 (8,6)	12 (5,4)
Abnormal niedrig	1 (0,5)	1 (0,5)
Normal	157 (71,4)	147 (66,5)
Nicht auswertbar	16 (7,3)	10 (4,5)
Fehlend	27 (12,3)	51 (23,1)
CEA, n (%)		
>5 µg/l	153 (69,5)	178 (80,5)
≤5 µg/l	67 (30,5)	42 (19,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,5)
CRP, n (%)		
>0,01 g/l	79 (35,9)	90 (40,7)
≤0,01 g/l	139 (63,2)	126 (57,0)
Fehlend	2 (0,9)	5 (2,3)
CA 19.9, n (%)		
>35 U/ml	149 (67,7)	156 (70,6)
≤35 U/ml	71 (32,3)	63 (28,5)
Fehlend	0 (0,0)	2 (0,9)
CA 19.9 (U/ml)		
n	220	219
MW (Sd)	3.847,8 (9.796,29)	3.618,6 (8.816,16)
Median	221,2	187,6
Min; Max	1,0; 42.500,0	1,0; 42.500,0

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Mutationsstatus		
BRAF-V600E-Mutationsstatus (Lokal), n (%)		
Mutation erkannt	166 (75,5)	173 (78,3)
Keine Mutation erkannt	2 (0,9)	0 (0,0)
Nicht verfügbar	52 (23,6)	48 (21,7)
RASwt-Status (Lokal), n (%)		
Erkannt	147 (66,8)	159 (71,9)
Nicht erkannt	0 (0,0)	2 (0,9)
Nicht verfügbar	73 (33,2)	60 (27,1)
BRAF-V600E-Mutationsstatus (Zentral), n (%)		
Mutation erkannt	201 (91,4)	201 (91,0)
Keine Mutation erkannt	3 (1,4)	5 (2,3)
Keine neoplastischen Zellen im Gewebe	1 (0,5)	3 (1,4)
Ergebnis der Bestimmung unklar	11 (5,0)	9 (4,1)
Fehlend	4 (1,8)	3 (1,4)
KRAS-Mutationsstatus (Zentral), n (%)		
Mutation erkannt	1 (0,5)	5 (2,3)
Keine Mutation erkannt	201 (91,4)	200 (90,5)
Ergebnis der Bestimmung unklar	7 (3,2)	4 (1,8)
Fehlend	11 (5,0)	12 (5,4)
BRAF-V600E-Mutationsstatus im zentralen und/oder lokalen Test nachgewiesen, n (%)		
Mutation nachgewiesen	218 (99,1)[d]	221 (100)
Antineoplastische systemische Vortherapie		
Systemische Vortherapie, n (%)	220 (100)	221 (100)
Anzahl an systemischen Vortherapien der metastasierten Erkrankung, n (%)		
1	146 (66,4)	145 (65,6)
2	74 (33,6)	75 (33,9)
>2	0 (0,0)	1 (0,5)
Frühere Behandlung mit Irinotecan, n (%)	114 (51,8)	117 (52,9)
Frühere Behandlung mit Oxaliplatin, n (%)	210 (95,5)	202 (91,4)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221

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

a: Mexiko ist nicht in der Kategorie Nordamerika, sondern in der Kategorie Rest der Welt enthalten, da hier Cetuximab gemäß EU-Zulassung verwendet wurde.

b: Alle vier Patienten wiesen einen ECOG-PS von 1 gemäß IWRS bei Randomisierung auf.

c: Linkes Kolon enthält Rektum.

d: Bei einem Patienten wurde weder im zentralen noch im lokalen Test eine Mutation erkannt; bei einem weiteren Patienten wurde im lokalen Test keine Mutation erkannt, während die zentrale Bestimmung ein unklares Ergebnis lieferte.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CA 19.9: Carbohydrate-Antigen 19.9; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; IWRS: Interactive Web Response System; KRAS: Kirsten-Rat-Sarcoma-Protoonkogen; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MW: Mittelwert; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RAS: Rat Sarcoma Protoonkogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Sd: Standardabweichung; wt: Wildtyp

Tabelle 4-16: Charakterisierung der systemischen Antitumor-Vortherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220 n (%)	Kontrolle N=221 n (%)
Jegliche systemische Vortherapie		
Jegliche systemische Vortherapie	**220 (100)**	**221 (100)**
VEGF(R)-basierte Therapie		
Jegliche VEGF(R)-basierte Therapie[a]	***146 (66,4)***	***147 (66,5)***
Jegliche Chemotherapie + VEGF(R)-basierte Therapie	146 (66,4)	147 (66,5)
OX-Kombination (ohne IRI) + VEGF(R)-basierte Therapie	66 (30,0)	76 (34,4)
Kombination inkl. FP + OX[b] + VEGF(R)-basierte Therapie	66 (30,0)	76 (34,4)
Andere Kombination inkl. OX[c] + VEGF(R)-basierte Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
IRI-Kombination (ohne OX) + VEGF(R)-basierte Therapie	46 (20,9)	56 (25,3)
Kombination inkl. FP + IRI[d] + VEGF(R)-basierte Therapie	45 (20,5)	56 (25,3)
Andere Kombination inkl. IRI[e] + VEGF(R)-basierte Therapie	1 (0,5)	0 (0,0)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX N=220 n (%)**	**Kontrolle N=221 n (%)**
OX-IRI-Kombination + VEGF(R)-basierte Therapie	44 (20,0)	36 (16,3)
FOLFOXIRI + VEGF(R)-basierte Therapie	37 (16,8)	33 (14,9)
Kombination inkl. FP + OX + IRI[f] + VEGF(R)-basierte Therapie	44 (20,0)	36 (16,3)
Andere Kombination inkl. OX + IRI + VEGF(R)-basierte Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Kombination ohne OX + IRI[g] + VEGF(R)-basierte Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-Chemotherapie + VEGF(R)-basierte Therapie	11 (5,0)	2 (0,9)
Fluoropyrimidin[h] + VEGF(R)-basierte Therapie	9 (4,1)	1 (0,5)
Platinderivat[i] + VEGF(R)-basierte Therapie	1 (0,5)	1 (0,5)
Irinotecan + VEGF(R)-basierte Therapie	1 (0,5)	0 (0,0)
Andere[j] + VEGF(R)-basierte Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
VEGF(R)-basierte Therapie alleine	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere zielgerichtete Therapie		
Jegliche andere zielgerichtete Therapie[k]	***1 (0,5)***	***3 (1,4)***
Jegliche Chemotherapie + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	1 (0,5)
OX-Kombination (ohne IRI) + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Kombination inkl. FP + OX[b] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Kombination inkl. OX[c] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
IRI-Kombination (ohne OX) + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	1 (0,5)
Kombination inkl. FP + IRI[d] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere Kombination inkl. IRI[e] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX N=220 n (%)**	**Kontrolle N=221 n (%)**
OX-IRI-Kombination + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
FOLFOXIRI + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Kombination inkl. FP + OX + IRI[f] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Kombination inkl. OX + IRI + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Kombination ohne OX + IRI[g] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-Chemotherapie + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Fluoropyrimidin[h] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Platinderivat[i] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Irinotecan + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere[j] + andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere zielgerichtete Therapie alleine	1 (0,5)	2 (0,9)
Chemotherapie alleine		
Jegliche alleinige Chemotherapie	***126 (57,3)***	***123 (55,7)***
OX-Kombination (ohne IRI)	104 (47,3)	92 (41,6)
Kombination inkl. FP + OX[b]	103 (46,8)	92 (41,6)
Andere Kombination inkl. OX[c]	2 (0,9)	0 (0,0)
IRI-Kombination (ohne OX)	20 (9,1)	20 (9,0)
Kombination inkl. FP + IRI[d]	20 (9,1)	20 (9,0)
Andere Kombination inkl. IRI[e]	0 (0,0)	0 (0,0)
OX-IRI-Kombination	9 (4,1)	11 (5,0)
FOLFOXIRI	8 (3,6)	9 (4,1)
Kombination inkl. FP + OX + IRI[f]	9 (4,1)	11 (5,0)
Andere Kombination inkl. OX + IRI	0 (0,0)	0 (0,0)
Kombination ohne OX + IRI[g]	1 (0,5)	0 (0,0)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX N=220 n (%)**	**Kontrolle N=221 n (%)**
Mono-Chemotherapie	16 (7,3)	25 (11,3)
Fluoropyrimidin[h]	15 (6,8)	20 (9,0)
Platinderivat[i]	1 (0,5)	2 (0,9)
Irinotecan	1 (0,5)	1 (0,5)
Andere[j]	0	2 (0,9)
Andere Therapie (keine VEGF(R)-basierte Therapie, keine andere zielgerichtete Therapie, keine alleinige Chemotherapie)		
Jegliche andere Therapie[l]	***3 (1,4)***	***3 (1,4)***
Jegliche Chemotherapie + andere Therapie	3 (1,4)	1 (0,5)
OX-Kombination (ohne IRI) + andere Therapie	2 (0,9)	0 (0,0)
Kombination inkl. FP + OX[b] + andere Therapie	2 (0,9)	0 (0,0)
Andere Kombination inkl. OX[c] + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
IRI-Kombination (ohne OX) + andere Therapie	0 (0,0)	1 (0,5)
Kombination inkl. FP + IRI[d] + andere Therapie	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere Kombination inkl. IRI[e] + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
OX-IRI-Kombination + andere Therapie	1 (0,5)	0 (0,0)
FOLFOXIRI + andere Therapie	1 (0,5)	0 (0,0)
Kombination inkl. FP + OX + IRI[f] + andere Therapie	1 (0,5)	0 (0,0)
Andere Kombination inkl. OX + IRI + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Kombination ohne OX + IRI[g] + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220 n (%)	Kontrolle N=221 n (%)
Mono-Chemotherapie + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Fluoropyrimidin[h] + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Platinderivat[i] + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Irinotecan + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere[j] + andere Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Therapie alleine	0 (0,0)	2 (0,9)

a: Aflibercept, Bevacizumab, Regorafenib
b: FOLFOX, CAPOX, 5-FU/FA/CAP/OX, 5-FU/FA/MIT/OX
c: OX/RAL
d: FOLFIRI, CAP/IRI, 5-FU/FA/CAP/IRI
e: IRI/RAL
f: FOLFOXIRI, CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/MIT/OX/IRI
g: CARB/ETO
h: 5-FU/FA, CAP, FLO
i: OX, CIS
j: MIT, VIN
k: Leftolimod, Nivolumab, Pembrolizumab
l: Andere Produkte inkl. experimentelle Substanzen (nicht näher spezifiziert)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAP: Capecitabin; CAPOX: CAP/OX; CARB: Carboplatin; CETUX: Cetuximab; CIS: Cisplatin; ENCO: Encorafenib; ETO: Etoposid; FA: Folinsäure; FAS: Full Analysis Set; FLO: Floxuridine; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/ Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; FP: Fluorpyrimidin; IRI: Irinotecan; MIT: Mitomycin; OX: Oxaliplatin; RAL: Raltitrexed; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF(R): Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors; VIN: Vinorelbin

Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Behandlungsdauer[a] (Monate)		
n (fehlend)	216 (4)	193 (28)
MW (Sd)	5,75 (4,19)	2,41 (2,76)
Median	4,44	1,38
Min; Max	0,03; 23,69	0,03; 16,23

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Follow-up-Dauer[b] (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	8,60 (5,25)	6,56 (4,83)
Median	7,90	5,55
Min; Max	0,03; 25,76	0,03; 22,01
Beobachtungsdauer für OS[c] (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	8,57 (5,24)	6,47 (4,79)
Median	7,90	5,55
Min; Max	0,03; 25,76	0,03; 22,01
Beobachtungsdauer für PFS[c] (BICR) (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	4,93 (3,71)	2,16 (2,57)
Median	4,11	1,41
Min; Max	0,03; 22,21	0,03; 13,86
Beobachtungsdauer für PFS[c] (Prüfarzt) (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	5,26 (3,86)	2,30 (2,63)
Median	4,21	1,45
Min; Max	0,03; 22,21	0,03; 13,86
Beobachtungsdauer für ORR[c] (BICR) (Monate)		
n (fehlend)	188 (32)	151 (70)
MW (Sd)	1,75 (0,84)	1,46 (0,39)
Median	1,48	1,41
Min; Max	0,79; 8,15	0,39; 2,99
Beobachtungsdauer für ORR[c] (Prüfarzt) (Monate)		
n (fehlend)	192 (28)	156 (65)
MW (Sd)	1,73 (0,61)	1,47 (0,46)
Median	1,48	1,45
Min; Max	0,46; 4,53	0,10; 2,83
Beobachtungsdauer für DOR[d] (BICR) (Monate)		
n (fehlend)	43 (0)	4 (0)
MW (Sd)	5,69 (3,59)	5,91 (4,55)
Median	4,53	4,32
Min; Max	1,18; 20,76	2,56; 12,45

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Beobachtungsdauer für DOR[d] (Prüfarzt) (Monate)		
n (fehlend)	43 (0)	7 (0)
MW (Sd)	5,84 (3,39)	6,33 (2,74)
Median	5,32	5,75
Min; Max	1,18; 20,76	2,56; 11,07
Beobachtungsdauer für TTR[c] (BICR) (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	17,82 (11,51)	18,17 (11,89)
Median	26,64	26,64
Min; Max	0,03; 26,64	0,03; 26,64
Beobachtungsdauer für TTR[c] (Prüfarzt) (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	18,94 (11,17)	19,48 (11,40)
Median	26,64	26,64
Min; Max	0,03; 26,64	0,03; 26,64
Beobachtungsdauer für PFS2[c] (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	8,17 (5,06)	5,46 (4,11)
Median	7,49	4,57
Min; Max	0,03; 25,76	0,03; 22,01
Beobachtungsdauer für TFST[c] (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	6,71 (4,40)	4,61 (4,56)
Median	5,57	2,96
Min; Max	0,13; 23,72	0,03; 25,53
Beobachtungsdauer für TSST[c] (Monate)		
n (fehlend)	220 (0)	221 (0)
MW (Sd)	8,87 (5,26)	6,53 (4,96)
Median	8,00	5,09
Min; Max	0,13; 26,78	0,03; 25,53
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30[e] (Monate)		
n (fehlend)	214 (6)	194 (27)
MW (Sd)	5,82 (4,19)	2,73 (2,80)
Median	4,71	1,87
Min; Max	0,03; 23,66	0,03; 15,77

BEACON CRC	ENCO/CETUX N=220	Kontrolle N=221
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS[e] (Monate)		
n (fehlend)	213 (7)	194 (27)
MW (Sd)	5,82 (4,20)	2,73 (2,80)
Median	4,67	1,87
Min; Max	0,03; 23,66	0,03; 15,77
Beobachtungsdauer für FACT-C[e] (Monate)		
n (fehlend)	214 (6)	195 (26)
MW (Sd)	5,82 (4,19)	2,72 (2,79)
Median	4,71	1,87
Min; Max	0,03; 23,66	0,03; 15,77
Beobachtungsdauer für PGIC[e] (Monate)		
n (fehlend)	208 (12)	177 (44)
MW (Sd)	5,88 (4,20)	2,87 (2,84)
Median	4,71	1,91
Min; Max	0,03; 23,62	0,03; 15,77
Safety-Follow-up-Dauer[f] (Monate)		
n (fehlend)	216 (0)	193 (0)
MW (Sd)	6,16 (4,12)	3,09 (2,70)
Median	4,94	2,17
Min; Max	0,13; 23,62	0,03; 16,20

a: (Datum der letzten Behandlung – Datum der ersten Behandlung + 1) / 30,4375

b: (Datum des letzten Kontakts – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375

c: (Datum des Ereignisses oder der Zensierung – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375

d: (Datum des Ereignisses oder der Zensierung – Datum des ersten bestätigten Ansprechens + 1) / 30,4375

e: (Datum der letzten Behandlung – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375, wobei nur Untersuchungen ohne fehlende Daten zu oder nach dem Datum der Randomisierung betrachtet werden

f: (min[Datenschnitt, Datum der letzten Behandlung + 30, Start einer neuen Antitumortherapie, Datum des Todes, Datum des letzten Kontakts] – Datum der ersten Behandlung + 1) / 30,4375

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; DOR: Dauer des Ansprechens; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Sd: Standardabweichung; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; VAS: Visuelle Analogskala

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Charakterisierung der eingeschlossenen Studie und der Intervention

Die Studie BEACON CRC ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib plus Binimetinib in Kombination mit Cetuximab (im Folgenden ENCO/BINI/CETUX) bzw. Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (im Folgenden ENCO/CETUX) im Vergleich zu Irinotecan in Kombination mit Cetuximab oder FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab (im Folgenden Kontroll-Arm) bei Patienten mit mKRK und einer BRAF-V600E-Mutation, die nach einer oder zwei Vortherapien im metastasierten Setting eine Progression aufwiesen. Die Wahl zwischen den Optionen im Kontroll-Arm traf der Prüfarzt vor der Randomisierung. Einzuschließende Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert. Vor Initiierung des Phase-III-Teils der Studie BEACON CRC fand in der Europäischen Union (EU) und in den Vereinigten Staaten (US) eine Safety Lead-In (SLI) Phase zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von ENCO/BINI/ CETUX statt. Eine separate SLI-Phase wurde auch bei japanischen Patienten (Japanese Safety Lead-In [JSLI]) durchgeführt. Da sowohl die SLI als auch die JSLI nur den Studienarm ENCO/BINI/CETUX betrachten und keinen randomisierten Vergleich gegenüber der zVT ermöglichen, wird im Folgenden ausschließlich der randomisierte Phase-III-Teil der Studie BEACON CRC betrachtet.

Da sich die Zulassung von Encorafenib auf die Kombinationstherapie mit Cetuximab beschränkt, werden im Folgenden nur der ENCO/CETUX-Arm und der Kontroll-Arm der Studie betrachtet. Der Studienarm ENCO/BINI/CETUX wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Encorafenib Dosierung in der Studie BEACON CRC betrug 300 mg oral einmal täglich; Cetuximab wurde mit einer initialen Dosis von 400 mg/m^2 KOF (120-minütige intravenöse [i.v.] Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus (1 Zyklus = 28 Tage)) gefolgt von 250 mg/m^2 KOF (60-minütige i.v. Infusion) einmal wöchentlich verabreicht (siehe auch Tabelle 4-12).

Im Kontroll-Arm betrug die Dosierung von Irinotecan 180 mg/m^2 KOF (90-minütige i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15, die Dosierung von Folinsäure betrug 400 mg/m^2 KOF (120-minütige i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15 (1 Zyklus = 28 Tage). 5-Fluorouracil (5-FU) wurde mit einem initialen i.v. Bolus von 400 mg/m^2 KOF (nicht länger als 15 Minuten) verabreicht, gefolgt von 1.200 mg/m^2 KOF/Tag über 2 Tage als kontinuierliche Infusion (insgesamt 2.400 mg/m^2 KOF über 46-48 Stunden) (siehe auch Tabelle 4-12).

Das Studienprotokoll enthielt – konsistent mit der Fachinformation – detaillierte Vorgaben zu Therapieunterbrechung, Dosisreduktion und Therapieabbruch für den Fall des Auftretens von UE unterschiedlicher Ausprägung.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), früherer Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

Nach einer 28-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten mit der Studienmedikation behandelt. Die Behandlung erfolgte solange keines der Abbruchkriterien für die Beendigung der Behandlung erfüllt war (z. B. Progression, Tod, inakzeptable Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost-to-follow-up, Start einer antineoplastischen Folgetherapie). Die Fortsetzung der Studienbehandlung über die Progression hinaus war nur unter besonderen Umständen in Betracht zu ziehen (wenn der Patient klinisch von einer weiteren Behandlung über die Progression hinaus profitieren könnte).

Der Phase-III-Teil der Studie BEACON CRC startete am 04.05.2017 mit der Randomisierung des ersten Patienten. Datenschnitt für die primäre Analyse war der 11.02.2019, der Datenschnitt der Update-Analyse zu den Wirksamkeitsdaten war der 15.08.2019. Die finale Analyse ist nach Erreichung der präspezifizierten OS-Ereignisrate (80% der Patienten) geplant und wird voraussichtlich ca. im Quartal III–IV 2021 stattfinden. Die Auswertung aller Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie patientenberichteter Endpunkte erfolgte für dieses Dossier auf Basis des aktuellsten Datenschnitts.

Charakterisierung der Studienpopulation und Patientendisposition

In den randomisierten Phase-III-Teil der Studie einzuschließende Patienten mussten volljährig sein und einen ECOG-PS von 0 oder 1 sowie ein histologisch oder zytologisch bestätigtes mKRK mit BRAF-V600E-Mutation und eine Krankheitsprogression nach einer oder zwei Vortherapien im metastasierten Setting aufweisen (Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter Therapie wurden als metastasiert betrachtet); Patienten, die zwei Vortherapien erhalten hatten (d. h. diejenigen, die sich in der Studie in der Drittlinie befanden), mussten zuvor Oxaliplatin erhalten haben oder Oxaliplatin musste angeboten und abgelehnt worden sein, es sei denn, es war kontraindiziert. Die Anzahl der Patienten, die zwei Vortherapien erhalten hatten, war in der Studie auf insgesamt 215 (35% der insgesamt randomisierten Patienten) beschränkt. Weiterhin mussten die Patienten für den Erhalt von Cetuximab (gemäß lokalem zugelassenem Label bezüglich des RAS-Tumorstatus) geeignet sein.

Patienten, die mit jeglichem Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (RAF)-Inhibitor, Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)/Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK) kinase (MEK)-Inhibitor, Cetuximab, Panitumumab oder anderen EGFR-Inhibitoren vorbehandelt waren, wurden ausgeschlossen. Weiter durften die Patienten keine vorherige Überempfindlichkeit gegenüber oder Toxizität von Irinotecan, die auf eine Intoleranz hindeuten, aufweisen oder symptomatische Hirnmetastasen haben (bezüglich Hirnmetastasen vorbehandelte sowie diesbezüglich unvorbehandelte Patienten konnten eingeschlossen werden,

wenn diese ohne Erfordernis einer Kortikoid- oder Antiepileptika-Therapie asymptomatisch waren; eine leptomeningeale Metastasierung war jedoch ausgeschlossen).

Von den insgesamt 1.677 gescreenten Patienten (SLI/JSLI und randomisierter Phase-III-Teil) wurden 702 Patienten in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 665 Patienten wurden in den Phase-III-Teil der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zu ENCO/BINI/CETUX, ENCO/CETUX bzw. dem Kontroll-Arm randomisiert. Dabei wurden in den ENCO/CETUX-Arm 220 Patienten und in den Kontroll-Arm 221 Patienten randomisiert. Von den in diese beiden Arme randomisierten Patienten erhielten insgesamt 32 keine Studienbehandlung (4 Patienten [1,8%] im ENCO/CETUX-Arm; 28 Patienten [12,7%] im Kontroll-Arm). Zum Datenschnitt am 15.08.2019 dauerte bei 30 Patienten (13,6%) im ENCO/CETUX-Arm und 7 Patienten (3,2%) im Kontroll-Arm die Behandlung an. Progression der Erkrankung war der Hauptgrund für eine Beendigung der Behandlung (145 Patienten [65,9% der randomisierten bzw. 67,1% der behandelten Patienten] im ENCO/CETUX-Arm; 123 Patienten [55,7% der randomisierten bzw. 63,7% der behandelten Patienten] im Kontroll-Arm). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 befanden sich noch 38,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 22,2% der Patienten im Kontroll-Arm im Survival Follow-up. Eine Übersicht der Patientendisposition zum Datenschnitt am 15.08.2019 ist in Tabelle 4-13 zu finden.

Nachfolgend werden die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika, der Mutationsstatus und die antineoplastischen systemischen Vortherapien für den randomisierten Phase-III-Teil der Studie beschrieben (siehe auch Tabelle 4-15).

Insgesamt zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme hinsichtlich der demografischen Charakteristika. Das mediane Alter betrug in den beiden für das Dossier relevanten Studienarmen 61 und 60 Jahre; 35% der Population dieser beiden Arme waren ≥65 Jahre alt. Insgesamt wurden etwas mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen. Der Kontroll-Arm wies mit 57,5% etwas mehr Frauen auf als der ENCO/CETUX-Arm (48,2%). Die meisten Patienten wurden in europäischen Zentren eingeschlossen, der Anteil im ENCO/CETUX-Arm war mit 65,5% etwas höher als im Kontroll-Arm (56,6%). Der Großteil der Patienten war kaukasisch/weiß (83,2% vs. 77,8% im ENCO/CETUX-Arm und Kontroll-Arm). Der Anteil an asiatischen Patienten betrug im Kontroll-Arm 17,6%, im ENCO/CETUX-Arm waren es 11,4%.

Auch in Bezug auf die krankheitsspezifischen Charakteristika waren die Behandlungsarme weitgehend ausgeglichen. Zu Baseline wies etwa die Hälfte der Patienten einen ECOG-PS von 0 auf, die andere Hälfte wies einen ECOG-PS von 1 auf. Vier Patienten (1,8%) im ENCO/CETUX-Arm wiesen einen ECOG-PS von 2 auf (diese Patienten zeigten jedoch zum Zeitpunkt der Randomisierung per Interactive Web Response System [IWRS] einen ECOG-PS von 1). Zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie wiesen alle Patienten gemäß Einschlusskriterien das Krankheitsstadium IV auf. Der Anteil an Patienten mit Primärtumor im rechten Kolon war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen, im ENCO/CETUX-Arm waren es 50,0%, im Kontroll-Arm 53,8%. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten erhielten in der Vergangenheit eine vollständige Resektion des Primärtumors, der Anteil in den beiden

Behandlungsarmen betrug 55,9% bzw. 55,2%. Im Mittel waren in beiden Behandlungsarmen drei Organe betroffen, im Median waren es zwei betroffene Organe. Der Anteil an Patienten mit drei oder mehr betroffenen Organen war im ENCO/CETUX-Arm (46,8%) etwas höher als im Kontroll-Arm (44,3%). Die Häufigkeit von Metastasen und die Metastasenlokalisation in der Studienpopulation entsprach den Erwartungen bei Patienten mit BRAF-mutiertem KRK (31). Der Anteil an Patienten mit Lebermetastasen betrug im ENCO/CETUX-Arm 60,9% und im Kontroll-Arm 57,9%. Auch hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Metastasen in der Lunge, in den Lymphknoten und im Peritoneum/Omentum waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Einen abnormal hohen MSI-Status (gemäß PCR) wiesen im ENCO/CETUX-Arm 8,6% und im Kontroll-Arm 5,4% der Patienten auf. Der Anteil an Patienten mit einem Tumormarker CEA >5 µg/l war im Kontroll-Arm mit 80,5% höher als im ENCO/CETUX-Arm (69,5%). Auch der Anteil an Patienten mit CRP >0,01 g/l war im Kontroll-Arm mit 40,7% etwas höher als im ENCO/CETUX-Arm (35,9%). Rund zwei Drittel der Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen einen CA 19.9-Wert von >35 U/ml auf.

Gemäß zentraler und/oder lokaler Bestimmung wiesen nahezu alle Patienten eine BRAF-V600E-Mutation auf. Im ENCO/CETUX-Arm betrug der Anteil 99,1%, im Kontroll-Arm waren es 100%.

Systemische Vortherapie

Alle Patienten im Phase-III-Teil der Studie wiesen mindestens eine antineoplastische systemische Vortherapie auf (siehe Tabelle 4-15). Der Anteil an Patienten mit einer Vortherapie war vergleichbar zwischen den Studienarmen und lag im ENCO/CETUX-Arm bei 66,4% und im Kontroll-Arm bei 65,6%. Auch der Anteil an Patienten mit zwei Vortherapien war vergleichbar zwischen den Studienarmen (33,6% und 33,9%). Ein Patient im Kontroll-Arm wurde mit mehr als zwei systemischen Vortherapien behandelt.

Der überwiegende Anteil der Patienten (95,5% im ENCO/CETUX-Arm und 91,4% im Kontroll-Arm) war mit Oxaliplatin vorbehandelt (siehe Tabelle 4-15), etwa die Hälfte der Patienten war mit Irinotecan vorbehandelt (51,8% vs. 52,9%).

Etwa zwei Drittel der Patienten (66,4% und 66,5%) hatten bereits eine Therapie mit einem Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF(R))-Inhibitor erhalten (siehe Tabelle 4-16): rund ein Drittel der Patienten zusammen mit einer Oxaliplatin-Kombination (ohne Irinotecan; 30,0% vs. 34,4%), 20,9% bzw. 25,3% der Patienten zusammen mit einer Irinotecan-Kombination (ohne Oxaliplatin) sowie 20,0% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 16,3% der Patienten im Kontroll-Arm zusammen mit einer Oxaliplatin-Irinotecan-Kombination. Andere zielgerichtete Therapien kamen bei 0,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 1,4% der Patienten im Kontroll-Arm zur Anwendung.

Im Rahmen der Vortherapie erhielten 57,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 55,7% der Patienten im Kontroll-Arm eine reine Chemotherapie-Behandlung ohne andere Wirkstoffe. Die dabei am häufigsten vorkommende Chemotherapie war eine Oxaliplatin-Kombinationstherapie ohne Irinotecan (47,3% vs. 41,6%).

Andere Therapien (ohne VEGF(R)-Inhibitoren, andere zielgerichtete Therapien oder reine Chemotherapie-Regime) erhielten 1,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 1,4% der Patienten im Kontroll-Arm.

Umsetzung der zVT

Die vorliegende Evidenz zu systemisch vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren ist insgesamt limitiert (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Die Leitlinien empfehlen für Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation aufgrund der schlechten Prognose lediglich die frühzeitige Einleitung einer intensivierten Chemotherapie (z. B. mit 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan [FOLFOXIRI] ± Bevacizumab) – basierend auf einer sehr limitierten Datenlage – bzw. den Einschluss in eine klinische Studie (32). Für nachfolgende Therapielinien lässt sich keine eindeutige Standardtherapie ableiten. Die konkrete Therapiewahl hängt von individuellen Faktoren wie Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Tumorcharakteristika und Art und Anzahl der Vortherapien ab. Aus diesen Gründen hat der G-BA die zVT patientenindividuelle Therapie unter Auswahl bestimmter Therapieoptionen vergeben (3). Einzelheiten zur zVT und ihren Bestandteilen finden sich in Modul 3, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2.

Die in der Studie BEACON CRC zum Einsatz kommende Vergleichstherapie ist FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab bzw. Irinotecan in Kombination mit Cetuximab. Die Studienärzte mussten vor Randomisierung festlegen, welche der beiden Therapieoptionen der jeweilige Patient im Fall der Randomisierung in den Kontroll-Arm erhalten sollte. Im Folgenden wird dargelegt, warum dies einer korrekten Umsetzung der zVT entspricht.

Obwohl für die Zweit- und Drittlinientherapie des BRAF-mutierten mKRK keine Standardtherapie abgeleitet werden kann, lassen sich den Leitlinien dennoch einige allgemeine Behandlungsempfehlungen entnehmen. So empfehlen die Leitlinien unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus nach Behandlung mit einem Oxaliplatin-haltigen Therapieregime in der Erstlinie einen Wechsel auf ein Irinotecan-haltiges Therapieregime und umgekehrt (32-34). Da die meisten Patienten im Kontroll-Arm (91,4%) im Verlauf ihrer Vortherapien bereits mit Oxaliplatin behandelt wurden, entspricht die Behandlung mit Irinotecan bzw. FOLFIRI im Rahmen der Studie für den Großteil der Patienten den Empfehlungen der Leitlinien. Dies wird zudem auch gestützt durch die Analyse der ersten und zweiten Folgetherapie sowohl im ENCO/CETUX-Arm als auch im Kontroll-Arm der BEACON-Studie (siehe dazu auch Tabelle 4-38):

- Erste Folgetherapie: Eine Irinotecan-basierte Folgetherapie erhielten 49 von 120 (40,8%) bzw. 29 von 112 Patienten (25,9%), während eine Oxaliplatin-basierte Folgetherapie nur bei 8 von 120 (6,7%) bzw. 16 von 112 Patienten (14,3%) zum Einsatz kam; eine Oxaliplatin + Irinotecan Kombination erhielten 5 von 120 (4,2%) bzw. 6 von 112 (5,4%) Patienten.
- Zweite Folgetherapie: Eine Irinotecan-basierte Folgetherapie erhielten 3 von 23 (13,0%) bzw. 6 von 44 Patienten (13,6%), während eine Oxaliplatin-basierte Folgetherapie nur

bei 2 von 23 (8,7%) bzw. 4 von 44 Patienten (9,1%) zum Einsatz kam; eine Oxaliplatin + Irinotecan Kombination erhielten 3 von 23 (13,0%) bzw. 3 von 44 (6,8%) Patienten.

Der häufige Einsatz eines Irinotecan-basierten Chemotherapie-Regimes im vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem auch gestützt durch die in Modul 3 beschriebene Auswertung des Tumorregisters Kolorektales Karzinom – TKK (siehe Kapitel 3.1.2, insbesondere Tabelle 3-2) sowie des Epidemiologie-Projekts MORSE-CRC (siehe Kapitel 3.1.2).

Bei Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation wird, wie bereits erwähnt, die frühzeitige Einleitung – also idealerweise bereits in der Erstlinie – einer intensivierten Therapie, z. B. mit FOLFOXIRI ± Bevacizumab, empfohlen. Im Kontroll-Arm der BEACON-CRC-Studie hatten 16,3% der Patienten bereits eine dementsprechende Kombinationstherapie unter Einbeziehung von Irinotecan und Oxaliplatin sowie einem VEGF(R)-Inhibitor als Vortherapie erhalten. Eine entsprechende alleinige Chemotherapie ohne zielgerichtete Therapie hatten 5,0% der Patienten erhalten. Aufgrund seiner aggressiven und nebenwirkungsreicheren Eigenschaften kommen solch intensive Regime nicht für alle Patienten in Frage. Häufig wird daher eines der Chemotherapeutika weggelassen. Eine entweder Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltige Kombinationschemotherapie + VEGF(R)-Inhibitor hatten 34,4% der Patienten (Fluoropyrimidin, Oxaliplatin) bzw. 25,3% der Patienten (Fluoropyrimidin, Irinotecan) erhalten. Zudem werden durch die Verwendung intensiver Therapieregime gleichzeitig verschiedene Wirkprinzipien ausgeschöpft, so dass im Falle eines Progresses nur noch sehr limitierte weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen; ein weiterer Grund aus dem – soweit es die Tumorsituation zulässt – häufiger auf weniger intensive Optionen zurückgegriffen wird.

Insgesamt waren bei Einschluss in die Studie bereits 66,5% der Patienten mit einem VEGF(R)-Inhibitor vorbehandelt. Die Leitlinien treffen keine Aussagen dazu, ob eine weitere Behandlung mit einem VEGF(R)-Inhibitor in späteren Therapielinien beim BRAF-V600-mutierten mKRK einen Vorteil bringt. Ein Wechsel auf ein Arzneimittel mit einem anderen Wirkmechanismus nach Versagen der vorherigen Therapie ist jedoch ein generelles Prinzip in der onkologischen Therapie, so dass ein Wechsel auf ein alternatives zugelassenes Therapieregime mit z. B. einem EGFR-Inhibitor durchaus sinnvoll erscheint. Dies wird zudem auch gestützt durch die Analyse der ersten und zweiten Folgetherapie sowohl im ENCO/CETUX-Arm als auch im Kontroll-Arm der BEACON-Studie (siehe dazu auch Tabelle 4-38):

- Erste Folgetherapie: Eine Anti-EGFR-Therapie (alleine oder in Kombination mit Chemotherapie) kam – bei bekanntem BRAF-Mutationsstatus – bei 5 von 120 (4,2%) bzw. 12 von 112 Patienten (10,7%) zum Einsatz.
- Zweite Folgetherapie: Eine Anti-EGFR-Therapie (alleine oder in Kombination mit Chemotherapie) kam – bei bekanntem BRAF-Mutationsstatus – bei 2 von 23 (8,7%) bzw. 2 von 44 Patienten (4,5%) zum Einsatz.

Der häufige Einsatz der EGFR-Inhibition im vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem auch gestützt durch die in Modul 3 beschriebene Auswertung des Tumorregisters Kolorektales Karzinom – TKK (siehe Kapitel 3.1.2, insbesondere Tabelle 3-2) sowie des Epidemiologie-Projekts MORSE-CRC (siehe Kapitel 3.1.2).

Die vom G-BA benannten zVT-Optionen umfassen auch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®). Dies ist zugelassen bei Patienten, die bereits mit den verfügbaren Therapien, inkl. Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, VEGF- und EGFR-Inhibitoren, behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind (35). Da gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der BEACON-CRC-Studie eine Vorbehandlung mit EGFR-Inhibitoren grundsätzlich nicht erlaubt war, waren die verfügbaren Therapieoptionen noch nicht ausgeschöpft, so dass eine Therapie mit Trifluridin/Tipiracil nicht angezeigt war.

Insgesamt ist somit bei einem Großteil der Patienten im Kontroll-Arm sowohl der Einsatz einer Irinotecan-basierten Chemotherapie als auch der Einsatz eines EGFR-Inhibitors gerechtfertigt, zugelassen und medizinisch sinnvoll. Pierre Fabre geht daher davon aus, dass in der Studie BEACON CRC eine korrekte zVT-Umsetzung gegeben ist.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungsdauer betrug zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) im ENCO/CETUX-Arm 4,44 Monate (im Mittel 5,75 Monate) und im Kontroll-Arm 1,38 Monate (im Mittel 2,41 Monate). Für die Behandlungsdauer zeigt sich damit im Median ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 3,06 Monaten (im Mittel 3,34 Monate).

Die mediane Dauer des Follow-up betrug im ENCO/CETUX-Arm 7,90 Monate (im Mittel 8,60 Monate) und im Kontroll-Arm 5,55 Monate (im Mittel 6,56 Monate). Für die Dauer des Follow-up zeigt sich damit im Median ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 2,35 Monaten (im Mittel 2,04 Monate).

Für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, PFS2, TFST und TSST ergab sich jeweils eine längere Beobachtungsdauer für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer im ENCO/CETUX-Arm war zwischen 2,35 und 2,92 Monaten länger als im Kontroll-Arm.

Für die Endpunkte des Tumoransprechens (ORR, DOR und TTR) ergaben sich jeweils weitgehend vergleichbare Beobachtungsdauern für den ENCO/CETUX-Arm und den Kontroll-Arm.

Eine abweichende Beobachtungsdauer zeigte sich für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, FACT-C und PGIC. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte wurden die Patienten des ENCO/CETUX-Arms im Median zwischen 4,67 Monaten und 4,71 Monaten und im Kontroll-Arm zwischen 1,87 Monaten und 1,91 Monaten beobachtet.

Die mediane Safety-Follow-up-Dauer betrug im ENCO/CETUX-Arm 4,94 Monate (im Mittel 6,16 Monate) und im Kontroll-Arm 2,17 Monate (im Mittel 3,09 Monate). Für die Safety-Follow-up-Dauer zeigt sich damit im Median ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 2,77 Monaten (im Mittel 3,07 Monate).

Entsprechend werden für binäre Daten primär Ereigniszeitanalysen zur Nutzenbewertung herangezogen. Details zu den o. a. Daten sind in Tabelle 4-17 angegeben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, ab.

Bei der multizentrischen Studie BEACON CRC sind 11 deutsche Studienzentren beteiligt, knapp die Hälfte aller teilnehmenden Zentren befindet sich in Europa. Der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten der Studie BEACON CRC behandelt wird (74,1% in Europa und Nordamerika), ist mit dem in Deutschland vergleichbar. Mit einem Anteil von 80,5% ist der Großteil der in den beiden für dieses Dossier relevanten Armen eingeschlossenen Patienten zudem kaukasischer Abstammung, womit die Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. In die beiden dossierrelevanten Arme wurden 47,2% Männer und 52,8% Frauen eingeschlossen. Dies spiegelt die Situation in der deutschen Bevölkerung weitestgehend wider. Zwar entfallen in Deutschland ca. 56% der KRK auf Männer und ca. 44% auf Frauen, allerdings wird die BRAF-Mutation bei Frauen häufiger berichtet als bei Männern (36-39).

Darmkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters; so beträgt das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 75 Jahre (36). In der vorliegenden Studie BEACON CRC lag das mittlere Alter der Patienten bei 60,2 Jahren im Encorafenib-Arm und bei 58,4 Jahren im Kontroll-Arm. Die gesamte Altersspanne der Patienten lag zwischen 27 und 91 Jahren. Grundsätzlich lässt sich das niedrigere Alter der teilnehmenden Studienpatienten dadurch erklären, dass in der Studie BEACON CRC fittere Patienten, die für eine Folgetherapie geeignet sind, eingeschlossen wurden. Dies entspricht auch der Zielpopulation im Versorgungsalltag. Das mittlere Erkrankungsalter von 72 bzw. 75 Jahren, wie es vom Robert Koch-Institut (RKI) ermittelt wurde, schließt Patienten, die nicht für eine intensive Therapie bzw. mehrere Therapielinien geeignet sind, mit ein. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt bezüglich des therapeutischen Vorgehens beim mKRK im ersten Schritt den Patienten gemäß seinem Allgemeinzustand und der Eignung für eine intensive Therapie zu beurteilen. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Bewertung vor dem Hintergrund der in Studien untersuchten Patientenpopulationen mit einem medianen Alter von 60–65 Jahren und überwiegend gutem ECOG-Status (0–1) zu verstehen ist (32). Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation der Studie BEACON CRC auch hinsichtlich des Alters prinzipiell den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt.

Zusammenfassend betrachtet wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BEACON CRC auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BEACON CRC	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie BEACON CRC ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und zentralisiert mittels eines IWRS, wodurch gewährleistet ist, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene untersucht. Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurden die Endpunkte PFS und Tumoransprechen neben der Beurteilung durch den nicht verblindeten Prüfarzt zusätzlich durch ein verblindetes Komitee (BICR) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie BEACON CRC als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	OS	PFS	Tumoransprechen (ORR, DOR, TTR)	PFS2	TFST,TSST
BEACON CRC	ja	ja	ja	ja	ja
DOR: Dauer des Ansprechens; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen					

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte (Fragebögen und UE) in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EQ-5D VAS	PGIC	EORTC QLQ-C30	FACT-C	UE
BEACON CRC	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	OS ist ein sekundärer Schlüsselendpunkt (für den Vergleich ENCO/CETUX vs. Kontrolle) und ist definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse der Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund durchgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. **Population** Die Analyse des Endpunkts OS basiert auf dem FAS.
CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; US: Vereinigte Staaten	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren in der Studie BEACON CRC nicht verblindet. Trotz der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial hier als gering einzuschätzen, da die Erhebung des OS unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt OS erfolgte auf dem Full Analysis Set (FAS) und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a]** **$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
Gesamtüberleben					
OS	128/220 (58,2)	9,3 [8,0; 11,3]	157/221 (71,0)	5,9 [5,1; 7,1]	**0,61 [0,48; 0,77]; <0,0001** **0,60 [0,47; 0,76]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten

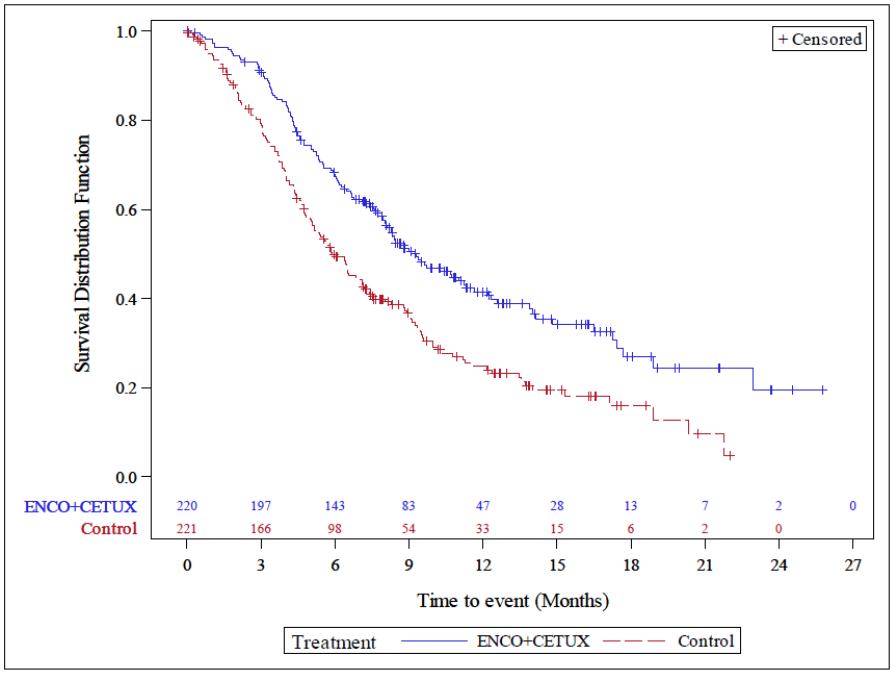


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 betrug das mediane Überleben im ENCO/CETUX-Arm 9,3 Monate, im Kontroll-Arm waren es 5,9 Monate. Damit wurde das mediane OS im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 3,4 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,61 [0,48; 0,77]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,60 [0,47; 0,76]; p<0,0001). Somit konnte basierend auf der stratifizierten Analyse eine Risikoreduktion von 39% durch ENCO/CETUX gegenüber der Kontrolle erreicht werden.

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	PFS ist ein sekundärer Endpunkt und ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse der Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund durchgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen und am Leben waren, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (letzte Tumorbewertung) oder zum Zeitpunkt des Starts einer Folgetherapie zensiert. Als primäre Analyse wird die Tumorbewertung des BICR herangezogen. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. • PFS nach Einschätzung des Prüfarztes (lokaler Review), sowohl stratifizierte Analyse als auch nicht stratifizierte Analyse. **Population** Die Analyse des Endpunkts PFS basiert auf dem FAS.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; US: Vereinigte Staaten

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	ja[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Die primäre Analyse basiert auf der Bewertung eines BICR. Für den lokalen Review des PFS durch den Prüfarzt liegt keine Verblindung des Endpunkterhebers vor.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention To Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die primäre Analyse des PFS erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Als Sensitivitätsanalyse wurde die Einschätzung durch den Prüfarzt betrachtet (lokaler Review). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PFS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a] $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
Progressionsfreies Überleben					
PFS (BICR)	167/220 (75,9)	4,3 [4,1; 5,5]	147/221 (66,5)	1,5 [1,5; 1,9]	**0,44 [0,35; 0,55]; <0,0001** **0,46 [0,37; 0,58]; <0,0001**
PFS (Prüfarzt)	176/220 (80,0)	4,4 [4,2; 5,5]	162/221 (73,3)	1,6 [1,5; 2,2]	**0,43 [0,34; 0,54]; <0,0001** **0,44 [0,36; 0,55]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten

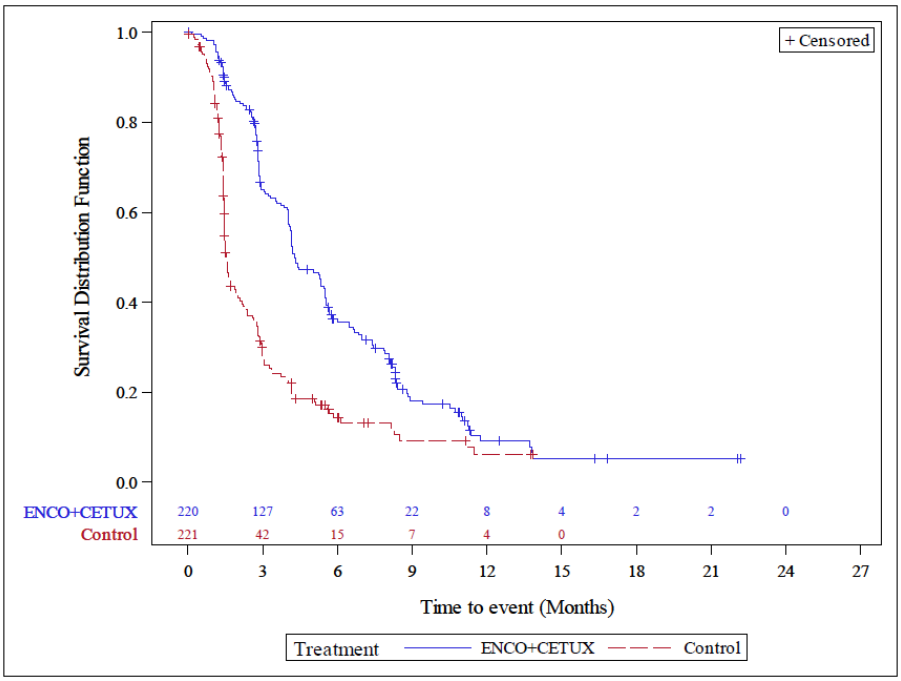


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

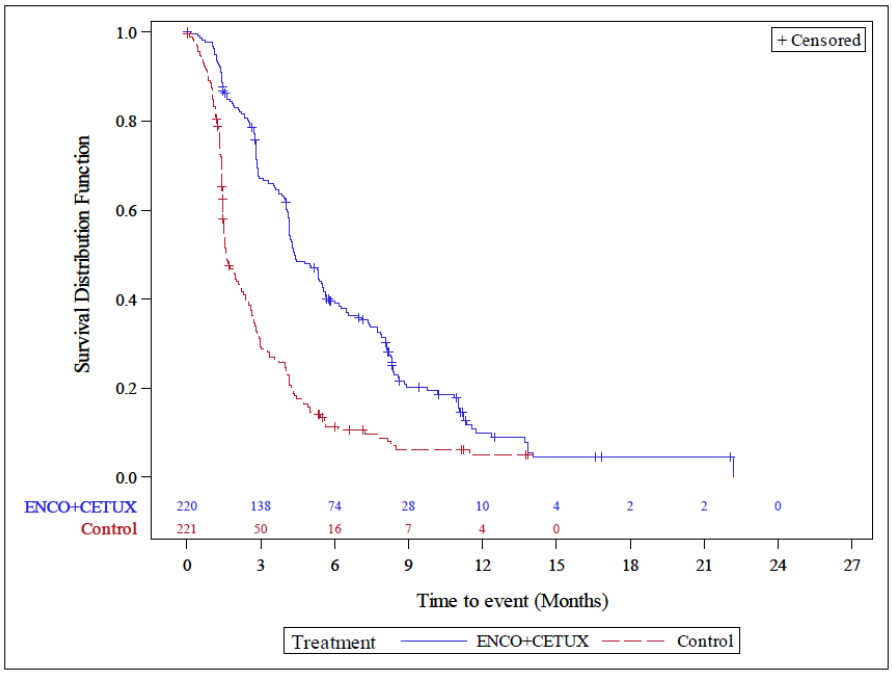


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 betrug das mediane PFS nach BICR unter ENCO/CETUX 4,3 Monate, im Kontroll-Arm waren es 1,5 Monate. Damit wurde das mediane

PFS im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 2,8 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,35; 0,55]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,58]; p<0,0001). Somit konnte basierend auf der stratifizierten Analyse eine Risikoreduktion von 56% durch ENCO/CETUX gegenüber der Kontrolle erreicht werden.

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf der Bewertung des Prüfarztes bestätigt die Analyse nach Bewertung des BICR. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,43 [0,34; 0,54]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,44 [0,36; 0,55]; p<0,0001).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Tumoransprechens

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	Das Tumoransprechen wird operationalisiert über die Endpunkte ORR, DOR und TTR. ORR nach Einschätzung des BICR und nach Einschätzung des Prüfarztes ist ein sekundärer Endpunkt für den Vergleich von ENCO/CETUX gegenüber dem Kontroll-Arm. DOR und TTR (sowohl nach Einschätzung des BICR als auch nach Einschätzung des Prüfarztes) sind ebenfalls jeweils sekundäre Endpunkte. **Gesamtansprechrate (ORR)** Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten, deren BOR ein CR oder PR ist. Als BOR wird das beste Ansprechen zwischen der Randomisierung und einer möglichen dokumentierten Krankheitsprogression bzw. dem Datenschnitt definiert. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST v1.1 erhoben. Nur Tumorbewertungen, die vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie und spätestens 30 Tage nach der letzten Dosis durchgeführt wurden, werden bei der Beurteilung des BOR berücksichtigt. Es werden zwei mögliche Auswertungen zu BOR

Studie	Operationalisierung
	berücksichtigt, eine für bestätigtes Ansprechen und eine für bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen. Das BOR wird für jeden Patienten nach den folgenden Kriterien bestimmt: • CR: o Für die Auswertung „bestätigte CR“: Mindestens zwei Erhebungen des CR (im Abstand von ≥4 Wochen) vor Progress. o Für die Auswertung „ nicht bestätigte CR“: Eine Erhebung des CR vor Progress. • PR: o Für die Auswertung „bestätigte PR“: Mindestens zwei Erhebungen des PR oder besser (im Abstand von ≥4 Wochen) vor Progress (und nicht eingestuft als CR). o Für die Auswertung „nicht bestätigte PR“: Eine Erhebung des PR vor Progress. • SD (nur zutreffend bei Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline): Mindestens eine Einschätzung als SD (oder besser) ≥6 Wochen nach Randomisierung/Beginn der Behandlung (und nicht eingestuft als CR oder PR). • Nicht-CR/nicht-PD (nur zutreffend bei Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline): Mindestens eine Einschätzung als nicht-CR/nicht-PD (oder besser) nach Randomisierung/Beginn der Behandlung und vor einem Progress (und nicht eingestuft als CR oder PR). • PD: Krankheitsprogression ≤9 Wochen nach Randomisierung/Beginn der Behandlung (und nicht eingestuft als CR, PR oder SD). • Nicht auswertbar = alle anderen Fälle (d. h. nicht eingestuft als CR oder PR und kein Vorliegen einer stabilen Erkrankung nach mindestens 6 Wochen oder früher Progress innerhalb der ersten 9 Wochen). Patienten mit einer ersten Tumorbeurteilung nach der Randomisierung, aber vor Behandlungsbeginn, werden der Kategorie „nicht auswertbar“ zugeordnet. **Statistische Analysen** Primäre Analyse stellt die bestätigte ORR gemäß Einschätzung des BICR dar. Als Effektschätzer werden OR, RR und RD (Inzidenzanalyse) zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds herangezogen. Das OR und das zugehörige 95%-KI werden mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells berechnet. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Die Effektschätzer RR und RD werden nicht stratifiziert berechnet. Folgende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt: • ORR nach Einschätzung des Prüfarztes (lokaler Review) **Population** Die Analyse basiert auf dem FAS. **<u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u>** Die DOR ist definiert als die Zeit ab dem ersten radiografischen Nachweis eines Ansprechens bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD oder bis zum Tod. Die DOR wird nur für Patienten mit Ansprechen berechnet. Für Patienten, die zum Datenschnitt keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben sind, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Starts einer anschließenden Antitumortherapie bei mKRK zensiert. **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt DOR durchgeführt. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

Studie	Operationalisierung
	herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. • DOR nach Einschätzung des Prüfarztes (lokaler Review), sowohl stratifizierte Analyse als auch nicht stratifizierte Analyse. **Population** Die Analyse basiert auf allen Patienten des FAS mit einem Ansprechen. **Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** Die TTR ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder CR). Patienten, die kein PR oder CR erreichten, werden wie folgt zensiert: • Patienten ohne PFS-Ereignis bis zum Datenschnitt: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung. In diesem Fall hatten die Patienten theoretisch noch die Möglichkeit anzusprechen. • Patienten mit PFS-Ereignis bis zum Datenschnitt: Zensierung auf maximale Follow-up-Dauer (erster Patient erste Visite bis letzter Patient letzte Visite). **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt TTR durchgeführt. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Primäre Analyse stellt die Einschätzung des BICR dar. Folgende Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. • TTR nach Einschätzung des Prüfarztes (lokaler Review), sowohl stratifizierte Analyse als auch nicht stratifizierte Analyse. **Population** Die Analyse basiert auf dem FAS.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CETUX: Cetuximab; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; PD: Progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; SD: Stabile Erkrankung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; US: Vereinigte Staaten

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	ja[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Die primäre Analyse basiert auf der Bewertung eines BICR. Für den lokalen Review des Tumoransprechens durch den Prüfarzt liegt keine Verblindung des Endpunkterhebers vor.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die primäre Analyse des Tumoransprechens erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Einschätzung durch den Prüfarzt betrachtet (lokaler Review). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt Tumoransprechen erfolgte für die ORR und TTR auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Die DOR wird ergänzend zur ORR betrachtet und wurde basierend auf allen Patienten des FAS, die ein Ansprechen aufwiesen, ausgewertet. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen ist als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.3.1 Tumoransprechen – Gesamtansprechrate

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**	**Kontrolle**	**Behandlungs-unterschied**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR_{strat} [95%-KI][a]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Gesamtansprechrate			
ORR (BICR)	43/220 (19,5)	4/221 (1,8)	**13,60 [4,76; 38,85]; <0,0001** 10,80 [3,94; 29,57]; <0,0001 17,74 [12,21; 23,26]; <0,0001
ORR (Prüfarzt)	43/220 (19,5)	7/221 (3,2)	**7,72 [3,35; 17,79]; <0,0001** 6,17 [2,84; 13,42]; <0,0001 16,38 [10,65; 22,10]; <0,0001

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

a: OR [95%-KI] aus stratifiziertem logistischem Regressionsmodell, stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung)

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; US: Vereinigte Staaten

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 wiesen 43 Patienten (19,5%) im ENCO/CETUX-Arm und 4 Patienten (1,8%) im Kontroll-Arm ein bestätigtes Ansprechen (CR oder PR als BOR) gemäß BICR auf. Hinsichtlich der ORR zeigt sich bei Betrachtung der Inzidenzanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (OR_{strat} [95%-KI]: 13,60 [4,76; 38,85]; p<0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die Analyse basierend auf der Bewertung des Prüfarztes bestätigt (OR_{strat} [95%-KI]: 7,72 [3,35; 17,79]; p<0,0001).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.3.2 Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a]** **$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
Dauer des Ansprechens					
DOR (BICR)	31/43 (72,1)	5,6 [4,1; 8,3]	2/4 (50,0)	5,6 [2,6; NE]	1,88 [0,40; 8,96]; 0,4266 1,68 [0,39; 7,13]; 0,4668
DOR (Prüfarzt)	29/43 (67,4)	6,2 [5,1; 7,1]	5/7 (71,4)	5,7 [2,6; NE]	1,45 [0,49; 4,32]; 0,5030 1,07 [0,41; 2,78]; 0,8903

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten

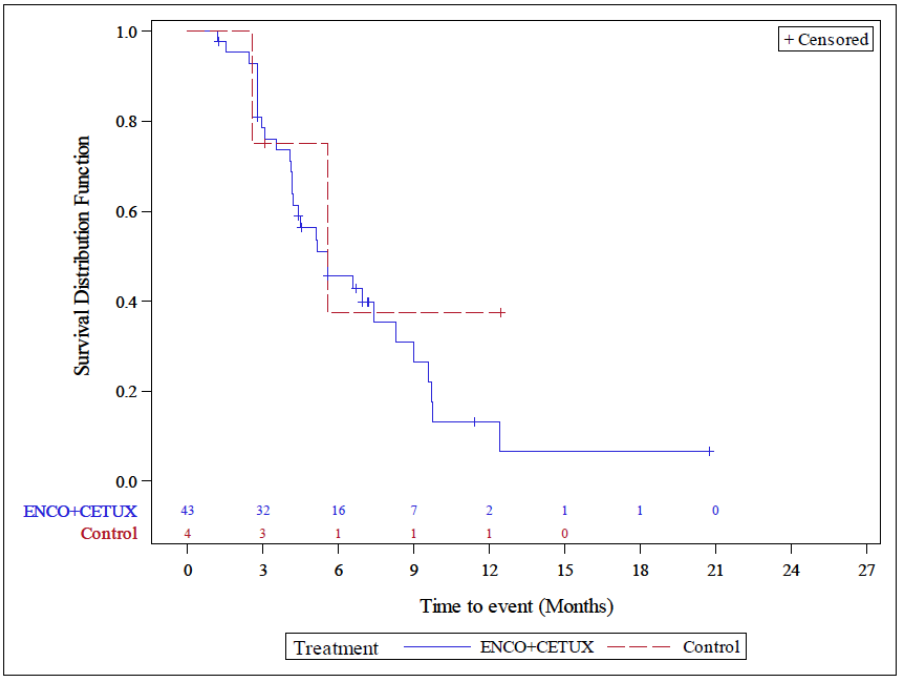


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

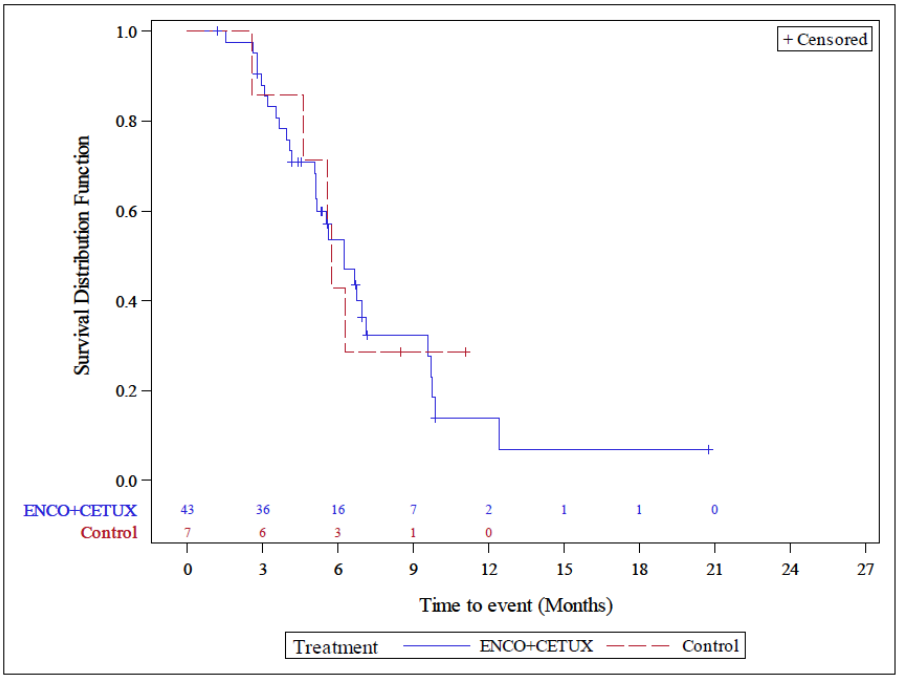


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Die Analyse der DOR basiert auf allen Patienten des FAS, die ein Ansprechen aufweisen. Bei Betrachtung der Analyse nach BICR wiesen im ENCO/CETUX-Arm 43 Patienten ein

Ansprechen auf, im Kontroll-Arm waren es 4 Patienten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 betrug die mediane DOR in beiden Behandlungsarmen 5,6 Monate. Es zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR_{strat} [95%-KI]: 1,88 [0,40; 8,96]; p=0,4266). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,68 [0,39; 7,13]; p=0,4668).

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf der Bewertung des Prüfarztes bestätigt die Analyse nach Bewertung des BICR. Es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR_{strat} [95%-KI]: 1,45 [0,49; 4,32]; p=0,5030 bzw. $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,07 [0,41; 2,78]; p=0,8903).

Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten mit Ansprechen im Kontroll-Arm eingeschränkt.

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.3.3 Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt: 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a]** **$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
Zeit bis zum Ansprechen					
TTR (BICR)	43/220 (19,5)	NE [NE; NE]	4/221 (1,8)	NE [NE; NE]	**10,46 [3,75; 29,15]; <0,0001** **9,88 [3,55; 27,54]; <0,0001**
TTR (Prüfarzt)	43/220 (19,5)	NE [NE; NE]	7/221 (3,2)	NE [NE; NE]	**5,96 [2,68; 13,25]; <0,0001** **5,74 [2,58; 12,77]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; US: Vereinigte Staaten

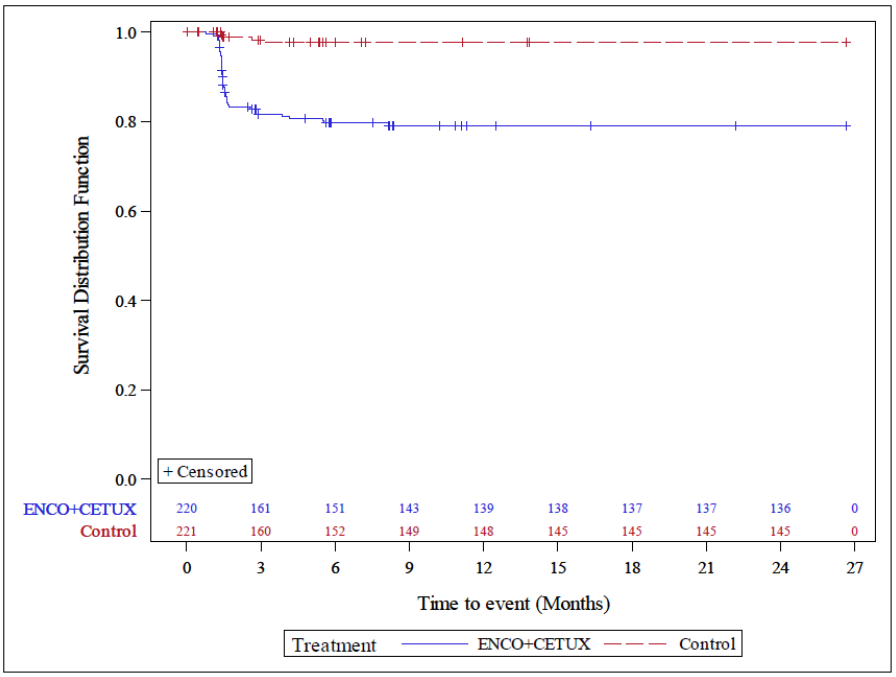


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

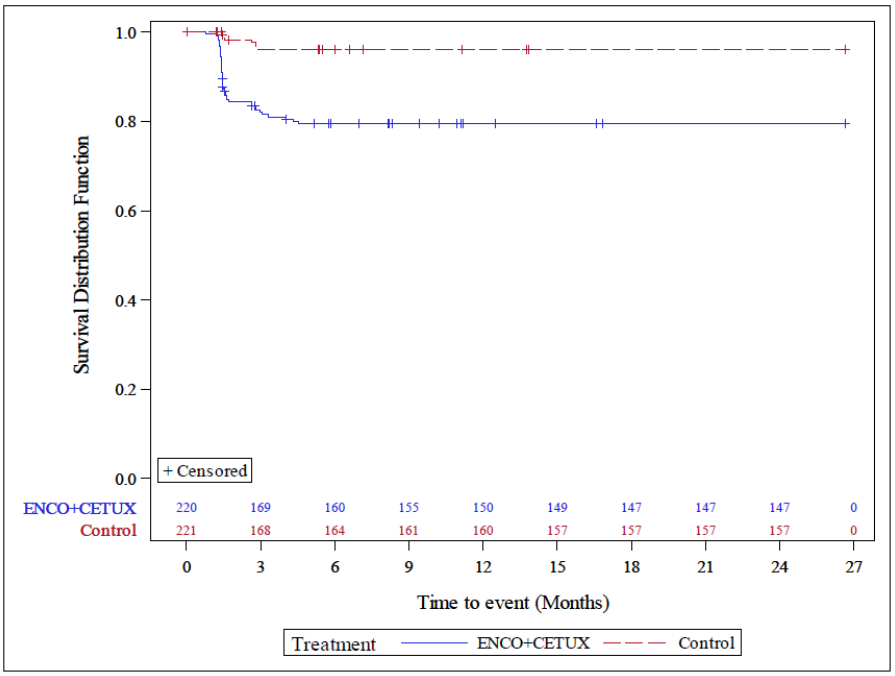


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 wurde die mediane TTR in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Hinsichtlich der TTR zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein

statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 10,46 [3,75; 29,15]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 9,88 [3,55; 27,54]; p<0,0001).

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf der Bewertung des Prüfarztes bestätigt ebenfalls die primäre Analyse nach Bewertung des BICR. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 5,96 [2,68; 13,25]; p<0,0001 bzw. $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 5,74 [2,58; 12,77]; p<0,0001).

Für die 43 Patienten im ENCO/CETUX-Arm mit Ansprechen betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,5 Monate, bei den 4 Patienten im Kontroll-Arm mit Ansprechen betrug sie 2,0 Monate (deskriptive Analyse).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.4 Progressionsfreies Überleben 2 – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens 2

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	PFS2 ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach Start einer nachfolgenden Antitumortherapie oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Patienten, die am Leben und ohne Progression während einer nachfolgenden Antitumortherapie waren, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass sie am Leben waren. Darüber hinaus werden Patienten, die nach zwei oder mehr fehlenden Tumorbewertungen während der Teilnahme an der Studie verstarben, zum letzten Kontaktdatum zensiert, zu dem bekannt war, dass sie am Leben waren. **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse der Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach Start der nachfolgenden Antitumortherapie oder bis zum Tod aus jeglichem Grund durchgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen und am Leben waren, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Die Analyse basiert auf der Tumorbewertung des Prüfarztes. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. **Population** Die Analyse des Endpunkts PFS2 basiert auf dem FAS.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; US: Vereinigte Staaten

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des PFS2 basierte auf der Tumorbewertung durch den Prüfarzt. Der Prüfarzt war bezüglich der Studientherapie nicht verblindet. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PFS2 erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS2 ist als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a] $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
Progressionsfreies Überleben 2					
PFS2	134/220 (60,9)	8,3 [7,7; 9,8]	146/221 (66,1)	5,3 [4,6; 6,2]	**0,62 [0,48; 0,78]; <0,0001** **0,58 [0,46; 0,74]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten

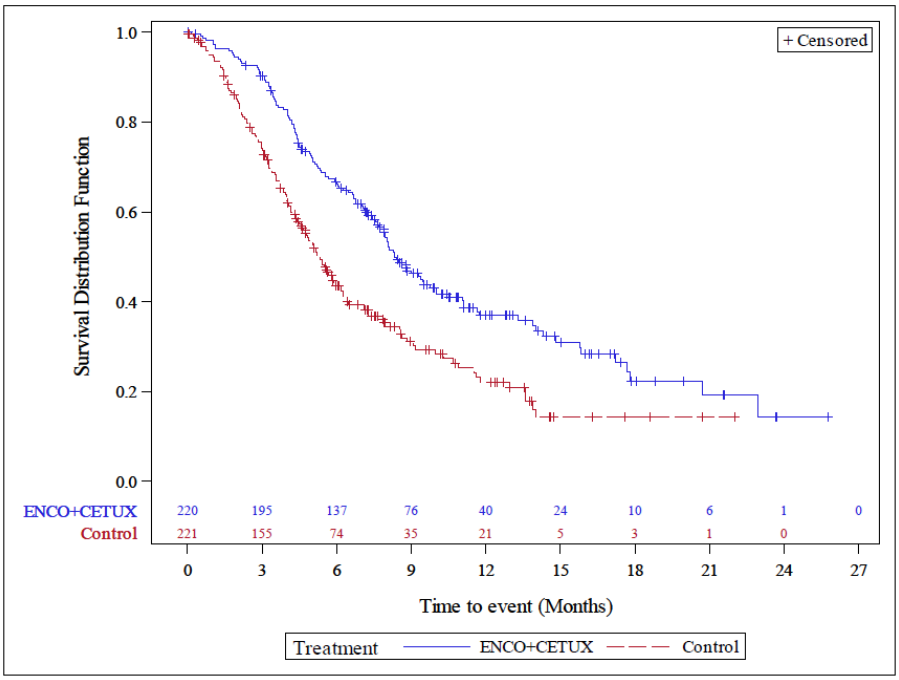


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 betrug das mediane PFS2 im ENCO/CETUX-Arm 8,3 Monate, im Kontroll-Arm waren es 5,3 Monate. Damit wurde das mediane PFS2 im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 3,0 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,78]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,58 [0,46; 0,74]; p<0,0001).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt PFS2 ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur Folgetherapie – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	Die Zeit bis zur Folgetherapie ist operationalisiert über die Endpunkte TFST und TSST. TFST ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start der ersten nachfolgenden Antitumortherapie oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Patienten, die am Leben waren und keine erste nachfolgende Antitumortherapie starteten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. TSST wird bei Patienten, die eine nachfolgende Antitumortherapie erhielten, als unterstützende Analyse zu PFS2 berechnet. TSST ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start der zweiten nachfolgenden Antitumortherapie oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Patienten, die am Leben waren und keine zweite nachfolgende Antitumortherapie starteten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. **Statistische Analysen** Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalyse wird für die Endpunkte TFST und TSST durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. Folgende ergänzende Analysen werden durchgeführt: • Deskriptive Auswertung der betreffenden Folgetherapien (1. und 2. Folgetherapie) in Form von Häufigkeitstabellen **Population** Die Analysen der Endpunkte TFST und TSST basieren auf dem FAS.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; US: Vereinigte Staaten

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Daher kann für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung der Daten für die Endpunkte TFST und TSST erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte TFST und TSST ist als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a] $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
Zeit bis zur Folgetherapie					
TFST	182/220 (82,7)	5,6 [4,9; 6,6]	195/221 (88,2)	3,0 [2,5; 3,5]	**0,61 [0,49; 0,75]; <0,0001** **0,61 [0,49; 0,74]; <0,0001**
TSST	142/220 (64,5)	8,8 [8,0; 10,3]	175/221 (79,2)	5,1 [4,6; 5,8]	**0,60 [0,48; 0,75]; <0,0001** **0,58 [0,46; 0,72]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; US: Vereinigte Staaten

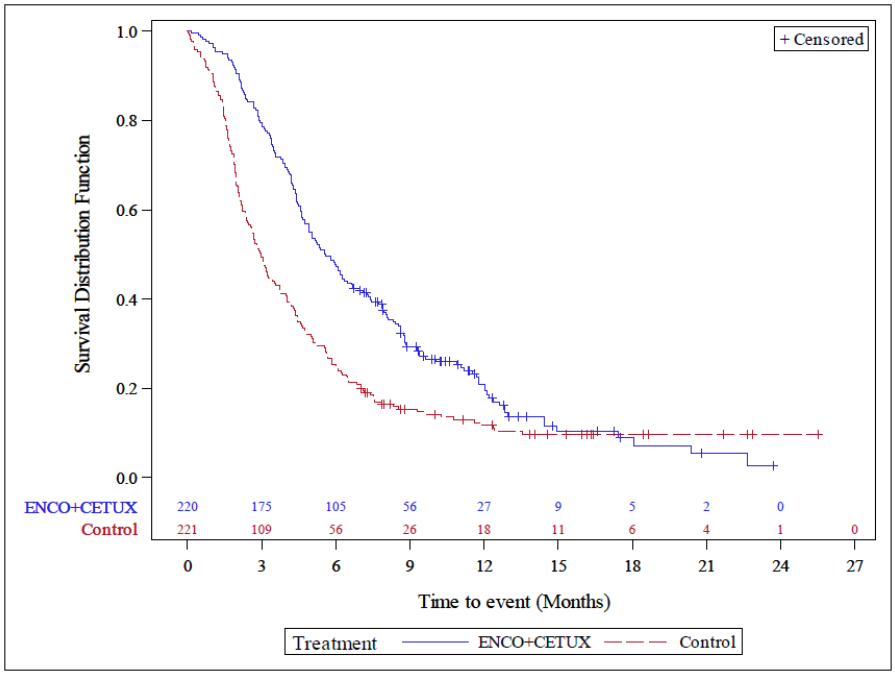


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

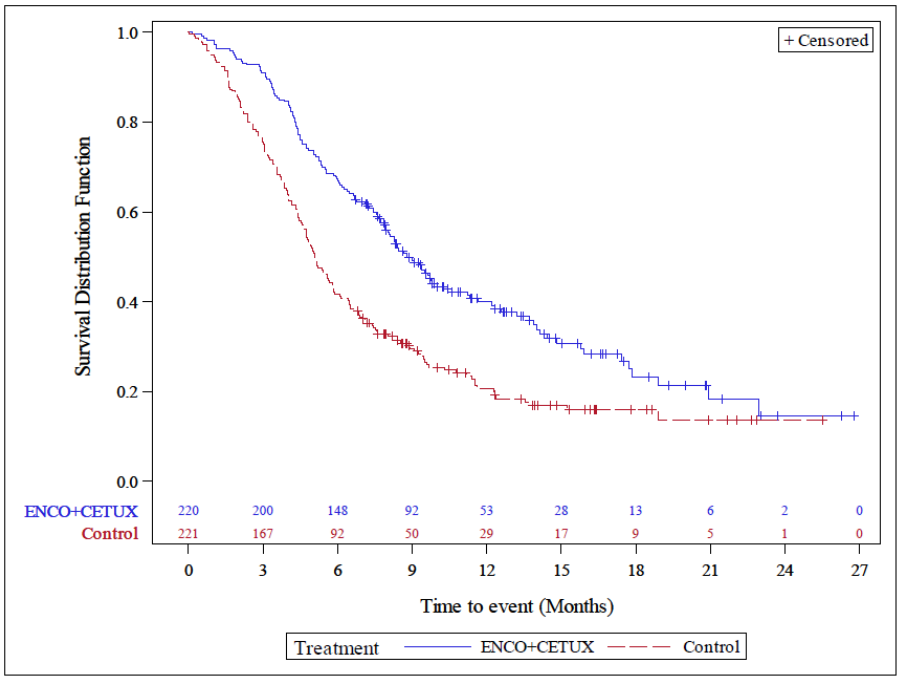


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 betrug die mediane TFST im ENCO/CETUX-Arm 5,6 Monate, im Kontroll-Arm waren es 3,0 Monate. Damit wurde die mediane TFST im

ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 2,6 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,75]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,74]; p<0,0001).

Die mediane TSST im ENCO/CETUX-Arm betrug 8,8 Monate, im Kontroll-Arm waren es 5,1 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,60 [0,48; 0,75]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,58 [0,46; 0,72]; p<0,0001).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie – Ergänzende Analyse: Deskriptive Auswertung der systemischen Folgetherapien – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/ CETUX n/N (%)**	**Kontrolle n/N (%)**
Ergänzende Analyse: Deskriptive Auswertung der ersten Folgetherapie		
Jegliche erste Folgetherapie		
Jegliche erste Folgetherapie	120/220 (54,5)	112/221 (50,7)
Chemotherapie alleine		
Irinotecan-haltige Kombinationschemotherapie	14/120 (11,7)	2/112 (1,8)
Oxaliplatin-haltige Kombinationschemotherapie	6/120 (5,0)	10/112 (8,9)
Irinotecan + Oxaliplatin Kombinationschemotherapie	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
Andere Kombinationschemotherapie	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
Irinotecan	5/120 (4,2)	0/112 (0,0)
Andere Chemotherapie	5/120 (4,2)	15/112 (13,4)
Chemotherapie + zielgerichtete Therapie[a] (± EGFRi)		
BRAFi + EGFRi + Irinotecan	0/120 (0,0)	6/112 (5,4)
MEKi + BRAFi + andere Chemotherapie	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
Chemotherapie + Immuntherapie (± EGFRi oder VEGF(R)i)		
Irinotecan + EGFRi + Immuntherapie	1/120 (0,8)	0/112 (0,0)
Chemotherapie + VEGF(R)i		
Irinotecan-haltige Kombinationschemo-therapie + VEGF(R)i	24/120 (20,0)	11/112 (9,8)

BEACON CRC	**ENCO/ CETUX n/N (%)**	**Kontrolle n/N (%)**
Oxaliplatin-haltige Kombinationschemo-therapie + VEGF(R)i	2/120 (1,7)	6/112 (5,4)
Irinotecan + Oxaliplatin Kombinations-chemotherapie + VEGF(R)i	5/120 (4,2)	5/112 (4,5)
Irinotecan + VEGF(R)i	2/120 (1,7)	0/112 (0,0)
Andere Chemotherapie + VEGF(R)i	2/120 (1,7)	3/112 (2,7)
Chemotherapie + EGFRi		
Irinotecan-haltige Kombinationschemo-therapie + EGFRi	2/120 (1,7)	5/112 (4,5)
Irinotecan + EGFRi	1/120 (0,8)	5/112 (4,5)
Andere Chemotherapie + EGFRi	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
Zielgerichtete Therapie[a] oder Immuntherapie (± weitere Therapien, außer Chemotherapie)		
BRAFi + MEKi + EGFRi	1/120 (0,8)	13/112 (11,6)
BRAFi + EGFRi	1/120 (0,8)	3/112 (2,7)
MEKi + Immuntherapie + Biopsie	1/120 (0,8)	0/112 (0,0)
Kinase-Inhibitor + EGFRi	1/120 (0,8)	0/112 (0,0)
Immuntherapie + VEGF(R)i	1/120 (0,8)	0/112 (0,0)
BRAFi + MEKi + EGFRi + Kinase-Inhibitor	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
Kinase-Inhibitor + Immuntherapie	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
Immuntherapie + andere	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
Kinase-Inhibitor	7/120 (5,8)	2/112 (1,8)
Immuntherapie	3/120 (2,5)	2/112 (1,8)
VEGF(R)i (alleine)		
VEGF(R)i	0/120 (0,0)	1/112 (0,9)
EGFRi (alleine)		
EGFRi	1/120 (0,8)	1/112 (0,9)
Andere		
Radiotherapie	25/120 (20,8)	7/112 (6,3)
Palliativchirurgie	6/120 (5,0)	4/112 (3,6)
Radikaloperation	2/120 (1,7)	0/112 (0,0)
Biopsie	1/120 (0,8)	1/112 (0,9)

BEACON CRC	ENCO/ CETUX n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
Andere	1/120 (0,8)	3/112 (2,7)
Ergänzende Analyse: Deskriptive Auswertung der zweiten Folgetherapie		
Jegliche zweite Folgetherapie		
Jegliche zweite Folgetherapie	23 (10,5)	44 (19,9)
Chemotherapie alleine		
Oxaliplatin-haltige Kombinationschemotherapie	1/23 (4,3)	4/44 (9,1)
Irinotecan-haltige Kombinationschemotherapie	0/23 (0,0)	2/44 (4,5)
Andere Kombinationschemotherapie	1/23 (4,3)	1/44 (2,3)
Andere Chemotherapie	8/23 (34,8)	7/44 (15,9)
Chemotherapie + zielgerichtete Therapie[a] (± EGFRi)		
BRAFi + EGFRi + Irinotecan	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
MEKi + BRAFi + Chemotherapie	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
Chemotherapie + Immuntherapie (± EGFRi oder VEGF(R)i)		
Irinotecan + EGFRi + Immuntherapie	1/23 (4,3)	0/44 (0,0)
Oxaliplatin-haltige Kombinationschemo-therapie + Immuntherapie	1/23 (4,3)	0/44 (0,0)
Irinotecan + Oxaliplatin + VEGF(R)i + Immuntherapie	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
Andere Chemotherapie + Immuntherapie	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
Chemotherapie + VEGF(R)i		
Irinotecan-haltige Kombinationschemo-therapie + VEGF(R)i	1/23 (4,3)	2/44 (4,5)
Irinotecan + Oxaliplatin Kombinations-chemotherapie + VEGF(R)i	3/23 (13,0)	1/44 (2,3)
Andere Chemotherapie + VEGF(R)i	0/23 (0,0)	2/44 (4,5)
Chemotherapie + EGFRi		
Irinotecan + Oxaliplatin Kombinations-chemotherapie + EGFRi	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
Irinotecan + EGFRi	1/23 (4,3)	1/44 (2,3)
Zielgerichtete Therapie[a] oder Immuntherapie (± weitere Therapien, außer Chemotherapie)		
BRAFi + MEKi + EGFRi	0/23 (0,0)	3/44 (6,8)
BRAFi + EGFRi	0/23 (0,0)	3/44 (6,8)
BRAFi	0/23 (0,0)	2/44 (4,5)

BEACON CRC	ENCO/ CETUX n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
Kinase-Inhibitor + EGFRi	1/23 (4,3)	0/44 (0,0)
BRAFi + MEKi + EGFRi + Kinase-Inhibitor	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
BRAFi + MEKi + Immuntherapie	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
Kinase-Inhibitor + Immuntherapie	0/23 (0,0)	1/44 (2,3)
Kinase-Inhibitor	4/23 (17,4)	3/44 (6,8)
Immuntherapie	1/23 (4,3)	2/44 (4,5)
Andere		
Andere	0/23 (0,0)	3/44 (6,8)

a: BRAFi, MEKi, anderer Kinaseinhibitor oder Kombinationen (BRAFi + MEKi; BRAFi + EGFRi, MEKi + EGFRi, BRAFi + MEKi + EGFRi)

BRAFi: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B Inhibitor; CETUX: Cetuximab; EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; EGFRi: EGFR-Inhibitor; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; MEK: Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)/Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK) kinase; MEKi: MEK-Inhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF(R)i: Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors bzw. des betreffenden Rezeptors

Eine erste Folgetherapie (jegliche Folgetherapie, inkl. systemische Folgetherapie, Radiotherapie, Operation etc.) wurde bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bei 54,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 50,7% der Patienten im Kontroll-Arm eingeleitet. Die häufigsten ersten Folgetherapien waren im ENCO/CETUX-Arm die Radiotherapie (20,8% bezogen auf Patienten mit erster Folgetherapie), Irinotecan-Kombinationstherapien + VEGFi (20,0%) sowie Irinotecan-Kombinationstherapien (11,7%). Im Kontroll-Arm kamen Chemotherapien (13,4%), Therapien mit BRAFi + MEKi + EGFRi (11,6%), Irinotecan-Kombinationstherapien + VEGFi (9,8%) sowie Oxaliplatin-Kombinationstherapien (8,9%) am häufigsten zum Einsatz.

Eine zweite Folgetherapie (jegliche Folgetherapie, inkl. systemische Folgetherapie, Radiotherapie, Operation etc.) wurde bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bei 10,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 19,9% der Patienten im Kontroll-Arm eingeleitet. Die häufigste zweite Folgetherapie war in beiden Behandlungsarmen die Chemotherapie (34,8% im ENCO/CETUX-Arm, 15,9% im Kontroll-Arm bezogen auf Patienten mit zweiter Folgetherapie).

Im Rahmen der ersten oder zweiten Folgetherapie kamen auch für die Behandlung des mKRK nicht zugelassene (bzw. zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zugelassene) Arzneimittel zum Einsatz, insbesondere zielgerichtete Therapien (BRAF-, MEK-, Kinase-Inhibitoren) und Immuntherapien. Während im ENCO/CETUX-Arm in diesem Zusammenhang vor allem Kinase-Inhibitoren und Immuntherapien angewendet wurden, spielten im Kontroll-Arm BRAF- oder MEK-Inhibitoren eine wichtige Rolle. So erhielten im Kontroll-Arm beispielsweise 11,6% der Patienten mit einer ersten Folgetherapie die Kombination aus BRAF-/MEK-/EGFR-Inhibitoren gegenüber 0,8% im ENCO/CETUX-Arm.

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	Der EQ-5D (Version 4.0) ist ein allgemein anerkanntes standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands von Patienten. Im Folgenden wird nur die VAS des EQ-5D dargestellt, da nur dieser Teil vom G-BA für die frühe Nutzenbewertung anerkannt wird. Die EQ-5D VAS ist eine vertikale Skala, mittels derer die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 beurteilen. Eine Verschlechterung um 7–10 Punkte ist als MID validiert (16). Der Bezugszeitraum umfasst dabei den aktuellen Tag und ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand. **Erhebungszeitpunkte** Der Fragebogen sollte zu Baseline, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus, zum Ende der Behandlung und zum 30-Tage-Follow-up ausgefüllt werden. **Statistische Analysen** Im Rahmen der Studienauswertung wurde eine definitive Verschlechterung um mindestens 10% als klinisch relevante Verschlechterung angesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird post hoc die Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung unter Verwendung der MID von 7 und 10 Punkten zur Beurteilung einer relevanten Verschlechterung durchgeführt. Die definitive Verschlechterung ist dabei definiert als Verschlechterung, ohne anschließende Besserung über diesen Schwellenwert im weiteren Studienverlauf. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis gewertet. Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Verschlechterung um die MID beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der EQ-5D VAS zensiert. Patienten ohne Erhebung zur Baseline sowie Patienten, deren letzte Erhebung vor dem Zeitpunkt der Randomisierung stattgefunden hatte, werden zu Tag 1 zensiert. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung

Studie	Operationalisierung
	mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. Folgende ergänzende Analysen werden durchgeführt: • Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, definiert als Anteil der Patienten, für die die EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar ist, bezogen auf die Gesamtzahl randomisierter Patienten sowie bezogen auf die Anzahl an Patienten unter Behandlung pro Erhebungszeitpunkt, zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft. • Abbildung des deskriptiven Verlaufs des Gesundheitszustands über die Erhebungsdauer hinweg anhand des Mittelwerts der EQ-5D VAS, sowie der Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm. • MMRM-Analyse: Das Modell umfasst die Kovariaten Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt (als stetige Variable) sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Erhebungszeitpunkt. Es wird der adjustierte Mittelwert (LS-Mean Schätzer) für die Veränderung gegenüber Baseline sowohl je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, als auch über die Erhebungsdauer hinweg berechnet und der Behandlungsunterschied anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-Mean Schätzer) dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels REML mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz bei statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden wird Hedges´g herangezogen. Fehlende Werte werden nicht imputiert. **Population** Die Analyse des Endpunkts EQ-5D VAS basiert auf dem FAS.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MID: Minimaler relevanter Unterschied; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; REML: Restricted Maximum Likelihood; US: Vereinigte Staaten; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es ebenfalls 52 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
		n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a]** **$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
EQ-5D VAS						
EQ-5D VAS	MID 7 Punkte	84/220 (38,2)	8,8 [6,9; 11,6]	82/221 (37,1)	4,4 [2,3; 5,0]	**0,47 [0,34; 0,64]; <0,0001** **0,46 [0,34; 0,64]; <0,0001**
	MID 10 Punkte	84/220 (38,2)	8,8 [6,9; 11,6]	81/221 (36,7)	4,4 [2,3; 5,6]	**0,48 [0,35; 0,66]; <0,0001** **0,47 [0,34; 0,65]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EQ-5D – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)	Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)
Rücklauf					
EQ-5D	Baseline[b]	204/220 (92,7)	204/220 (92,7)	199/221 (90,0)	199/221 (90,0)
	Zyklus 1 Tag 1[c]	150/220 (68,2)	150/219 (68,5)	132/221 (59,7)	132/212 (62,3)
	Zyklus 2 Tag 1	196/220 (89,1)	196/208 (94,2)	142/221 (64,3)	142/162 (87,7)
	Zyklus 3 Tag 1	169/220 (76,8)	169/182 (92,9)	67/221 (30,3)	67/78 (85,9)
	Zyklus 4 Tag 1	142/220 (64,5)	142/160 (88,8)	50/221 (22,6)	50/58 (86,2)
	Zyklus 5 Tag 1	124/220 (56,4)	124/134 (92,5)	39/221 (17,6)	39/43 (90,7)
	Zyklus 6 Tag 1	97/220 (44,1)	97/106 (91,5)	26/221 (11,8)	26/30 (86,7)
	Zyklus 7 Tag 1	87/220 (39,5)	87/94 (92,6)	20/221 (9,0)	20/24 (83,3)
	Zyklus 8 Tag 1	75/220 (34,1)	75/82 (91,5)	16/221 (7,2)	16/19 (84,2)
	Zyklus 9 Tag 1	63/220 (28,6)	63/69 (91,3)	13/221 (5,9)	13/16 (81,3)
	Zyklus 10 Tag 1	47/220 (21,4)	47/53 (88,7)	**9/221 (4,1)**	**9/11 (81,8)**
	Zyklus 11 Tag 1	40/220 (18,2)	40/44 (90,9)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 12 Tag 1	32/220 (14,5)	32/36 (88,9)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 13 Tag 1	20/220 (9,1)	20/23 (87,0)	4/221 (1,8)	4/5 (80,0)
	Zyklus 14 Tag 1	13/220 (5,9)	13/14 (92,9)	2/221 (0,9)	2/4 (50,0)

BEACON CRC	**Erhebungs-zeitpunkt**	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**	**Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)**	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**
	Zyklus 15 Tag 1	10/220 (4,5)	10/11 (90,9)	2/221 (0,9)	2/3 (66,7)
	Zyklus 16 Tag 1	7/220 (3,2)	7/10 (70,0)	2/221 (0,9)	2/2 (100)
	Zyklus 17 Tag 1	6/220 (2,7)	6/6 (100)	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 18 Tag 1	**6/220 (2,7)**	**6/6 (100)**	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 19 Tag 1	4/220 (1,8)	4/6 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2/220 (0,9)	2/3 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0/220 (0,0)	0/1 (0,0)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Behandlungsende	113/220 (51,4)	113/142 (79,6)	116/221 (52,5)	116/184 (63,0)
	30-Tage-Follow-up	36/220 (16,4)	36/- (NE)	46/221 (20,8)	46/- (NE)

BEACON CRC	**Erhebungs-zeitpunkt**	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**	**Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)**	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**
Der letzte Zyklus (ab Zyklus 2 Tag 1) vor dem ersten Absinken der Rücklaufrate/Patient pro Visite unter 70% ist im Fettdruck angegeben.					
a: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben.					
b: Baseline beschreibt die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung.					
c: Für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, wurde der Fragebogen in dieser Tabelle nur unter Baseline gezählt, nicht zusätzlich bei Zyklus 1 Tag 1. Im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es ebenfalls 52 Patienten.					
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 4-43: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs									
EQ-5D VAS	Baseline	203	66,53 (19,51)	-	-	199	68,26 (19,71)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	149	67,25 (19,65)	135	-0,86 (14,09)	132	67,54 (19,14)	120	-2,08 (15,02)
	Zyklus 2 Tag 1	196	69,96 (17,80)	183	1,76 (14,86)	141	68,67 (18,78)	131	-2,02 (17,03)
	Zyklus 3 Tag 1	168	72,58 (17,48)	158	4,49 (16,82)	67	71,99 (20,63)	61	0,05 (16,91)
	Zyklus 4 Tag 1	140	75,59 (15,30)	131	5,75 (15,25)	50	73,70 (18,70)	47	1,83 (15,60)
	Zyklus 5 Tag 1	122	75,06 (16,16)	115	4,55 (15,63)	39	73,97 (20,49)	35	0,89 (16,91)
	Zyklus 6 Tag 1	96	73,65 (17,16)	91	1,82 (18,37)	26	75,38 (19,07)	22	-0,77 (12,59)
	Zyklus 7 Tag 1	86	75,37 (15,98)	80	2,98 (15,92)	20	81,20 (12,68)	17	3,65 (12,31)
	Zyklus 8 Tag 1	74	76,08 (16,39)	72	2,65 (15,50)	16	76,69 (14,40)	14	-2,14 (12,46)
	Zyklus 9 Tag 1	62	72,19 (17,99)	61	-2,26 (15,76)	13	74,23 (16,31)	10	-6,70 (13,04)
	Zyklus 10 Tag 1	46	70,83 (18,43)	46	-4,72 (12,75)	9	74,44 (18,28)	8	-4,00 (12,11)
	Zyklus 11 Tag 1	39	75,54 (15,78)	39	0,28 (12,78)	4	77,50 (19,36)	4	5,75 (15,24)
	Zyklus 12 Tag 1	31	74,26 (18,35)	31	-0,26 (11,31)	4	70,00 (20,41)	4	-1,75 (7,89)
	Zyklus 13 Tag 1	19	70,84 (22,81)	19	-3,89 (12,29)	4	81,25 (14,93)	4	9,50 (15,20)
	Zyklus 14 Tag 1	13	74,38 (14,07)	13	-4,46 (16,31)	2	67,50 (24,75)	2	2,50 (10,61)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 15 Tag 1	10	75,00 (19,86)	10	-1,50 (13,75)	2	67,50 (24,75)	2	2,50 (10,61)
	Zyklus 16 Tag 1	7	75,00 (21,60)	7	-2,86 (12,20)	2	72,50 (17,68)	2	7,50 (17,68)
	Zyklus 17 Tag 1	6	77,50 (20,19)	6	1,67 (6,06)	1	60,00 (NE)	1	20,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	66,67 (15,38)	6	-9,17 (10,68)	1	60,00 (NE)	1	20,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	78,75 (19,92)	4	0,00 (10,03)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	90,00 (11,31)	2	5,00 (4,24)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	86,50 (16,26)	2	1,50 (9,19)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	87,50 (17,68)	2	2,50 (10,61)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	85,50 (14,85)	2	0,50 (7,78)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	72,50 (17,68)	2	-12,50 (10,61)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	80,00 (14,14)	2	-5,00 (7,07)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	111	60,71 (21,57)	105	-8,75 (18,13)	111	56,38 (23,69)	102	-11,70 (20,83)
	30-Tage-Follow-up	27	64,00 (21,25)	25	-7,08 (17,41)	28	64,64 (22,32)	27	-9,81 (16,67)

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Sd: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
EQ-5D VAS						
EQ-5D VAS	Zyklus 1 Tag 1	-	2,31 [0,58; 4,05]	-	-1,81 [-3,84; 0,22]	4,13 [1,46; 6,80]; 0,0026
	Zyklus 2 Tag 1	-	2,24 [0,57; 3,92]	-	-1,67 [-3,59; 0,24]	3,92 [1,37; 6,46]; 0,0027
	Zyklus 3 Tag 1	-	2,17 [0,49; 3,85]	-	-1,53 [-3,54; 0,49]	3,70 [1,08; 6,33]; 0,0058
	Zyklus 4 Tag 1	-	2,10 [0,36; 3,85]	-	-1,39 [-3,69; 0,92]	3,49 [0,60; 6,38]; 0,0181
	Zyklus 5 Tag 1	-	2,03 [0,17; 3,90]	-	-1,25 [-3,97; 1,48]	3,28 [-0,02; 6,58]; 0,0516
	Zyklus 6 Tag 1	-	1,96 [-0,07; 3,99]	-	-1,10 [-4,33; 2,12]	3,07 [-0,75; 6,88]; 0,1141
	Zyklus 7 Tag 1	-	1,89 [-0,34; 4,13]	-	-0,96 [-4,74; 2,82]	2,86 [-1,53; 7,24]; 0,2003
	Zyklus 8 Tag 1	-	1,82 [-0,64; 4,28]	-	-0,82 [-5,18; 3,54]	2,64 [-2,36; 7,65]; 0,2978
	Zyklus 9 Tag 1	-	1,75 [-0,95; 4,46]	-	-0,68 [-5,64; 4,28]	2,43 [-3,22; 8,08]; 0,3957
	Zyklus 10 Tag 1	-	1,68 [-1,29; 4,66]	-	-0,54 [-6,11; 5,03]	2,22 [-4,09; 8,54]; 0,4875
	Zyklus 11 Tag 1	-	1,61 [-1,63; 4,86]	-	-0,40 [-6,59; 5,80]	2,01 [-4,98; 9,00]; 0,5704
	Zyklus 12 Tag 1	-	1,54 [-1,99; 5,08]	-	-0,25 [-7,07; 6,57]	1,80 [-5,88; 9,48]; 0,6438
	Zyklus 13 Tag 1	-	1,47 [-2,35; 5,30]	-	-0,11 [-7,57; 7,34]	1,58 [-6,79; 9,96]; 0,7084
	Zyklus 14 Tag 1	-	1,40 [-2,72; 5,52]	-	0,03 [-8,06; 8,12]	1,37 [-7,71; 10,45]; 0,7649

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	1,33 [-3,09; 5,75]	-	0,17 [-8,56; 8,90]	1,16 [-8,63; 10,95]; 0,8144
	Zyklus 16 Tag 1	-	1,26 [-3,46; 5,99]	-	0,31 [-9,06; 9,69]	0,95 [-9,55; 11,45]; 0,8580
	Zyklus 17 Tag 1	-	1,19 [-3,84; 6,22]	-	0,46 [-9,56; 10,47]	0,74 [-10,47; 11,95]; 0,8965
	Zyklus 18 Tag 1	-	1,12 [-4,22; 6,46]	-	0,60 [-10,07; 11,26]	0,53 [-11,40; 12,45]; 0,9305
	Zyklus 19 Tag 1	-	1,05 [-4,60; 6,70]	-	0,74 [-10,57; 12,05]	0,31 [-12,33; 12,96]; 0,9609
	Zyklus 20 Tag 1	-	0,98 [-4,98; 6,95]	-	0,88 [-11,08; 12,84]	0,10 [-13,26; 13,47]; 0,9880
	Zyklus 21 Tag 1	-	0,91 [-5,37; 7,19]	-	1,02 [-11,59; 13,63]	-0,11 [-14,20; 13,98]; 0,9877
	Zyklus 22 Tag 1	-	0,84 [-5,75; 7,44]	-	1,16 [-12,10; 14,42]	-0,32 [-15,13; 14,49]; 0,9657
	Zyklus 23 Tag 1	-	0,77 [-6,14; 7,68]	-	1,31 [-12,60; 15,22]	-0,53 [-16,07; 15,00]; 0,9458
	Zyklus 24 Tag 1	-	0,70 [-6,53; 7,93]	-	1,45 [-13,11; 16,01]	-0,75 [-17,00; 15,51]; 0,9277
	Zyklus 25 Tag 1	-	0,63 [-6,91; 8,18]	-	1,59 [-13,62; 16,80]	-0,96 [-17,94; 16,03]; 0,9111
	Zyklus 26 Tag 1	-	0,56 [-7,30; 8,43]	-	1,73 [-14,13; 17,60]	-1,17 [-18,88; 16,54]; 0,8960
	Zyklus 27 Tag 1	-	0,49 [-7,69; 8,68]	-	1,87 [-14,65; 18,39]	-1,38 [-19,82; 17,05]; 0,8821
	Gesamt	194	0,90 [-1,00; 2,80]	166	-2,35 [-5,15; 0,45]	3,25 [-0,13; 6,62]; 0,0593

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

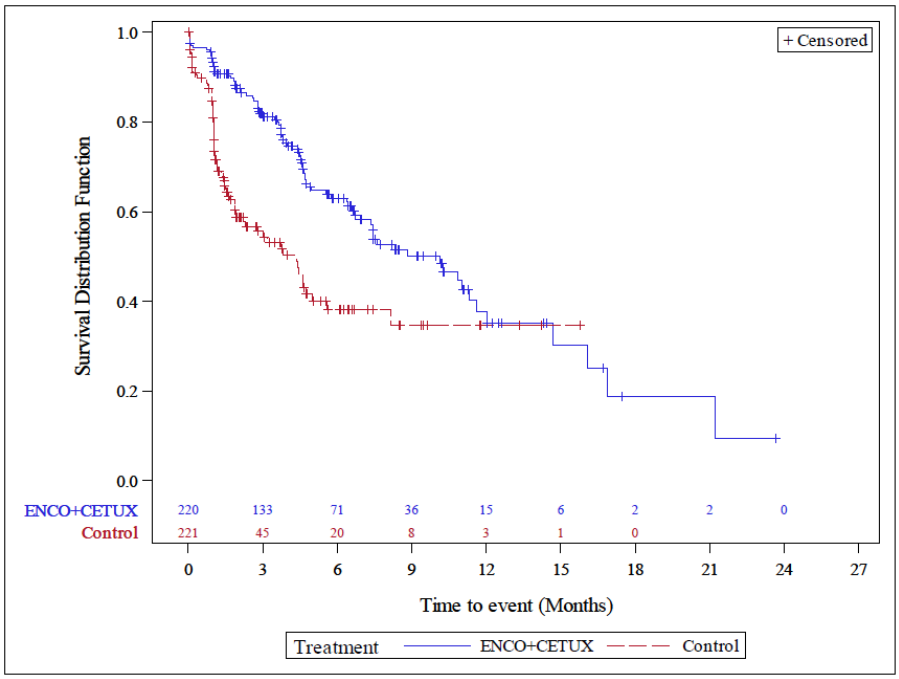


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

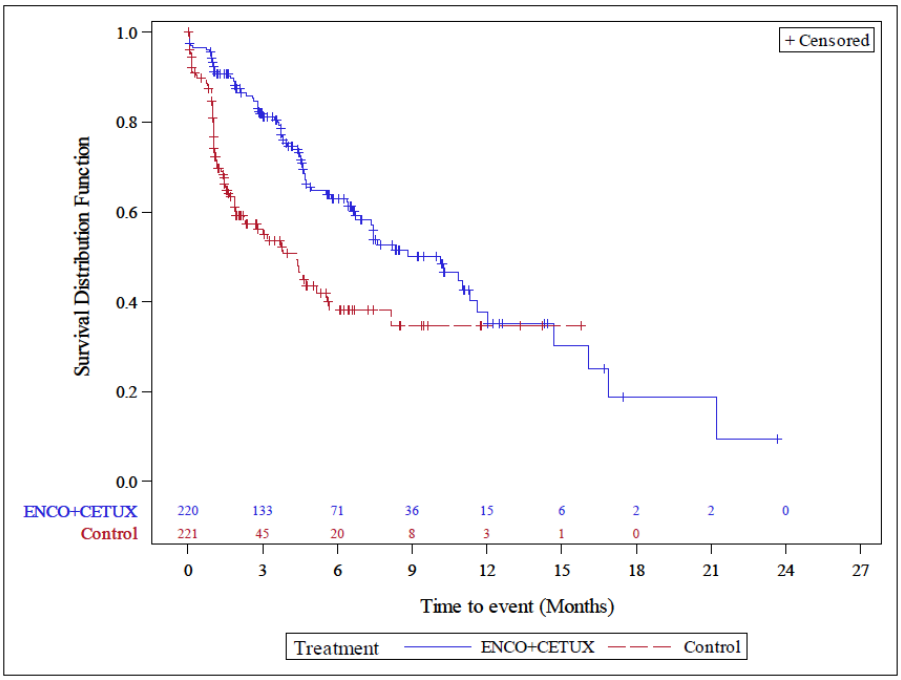


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

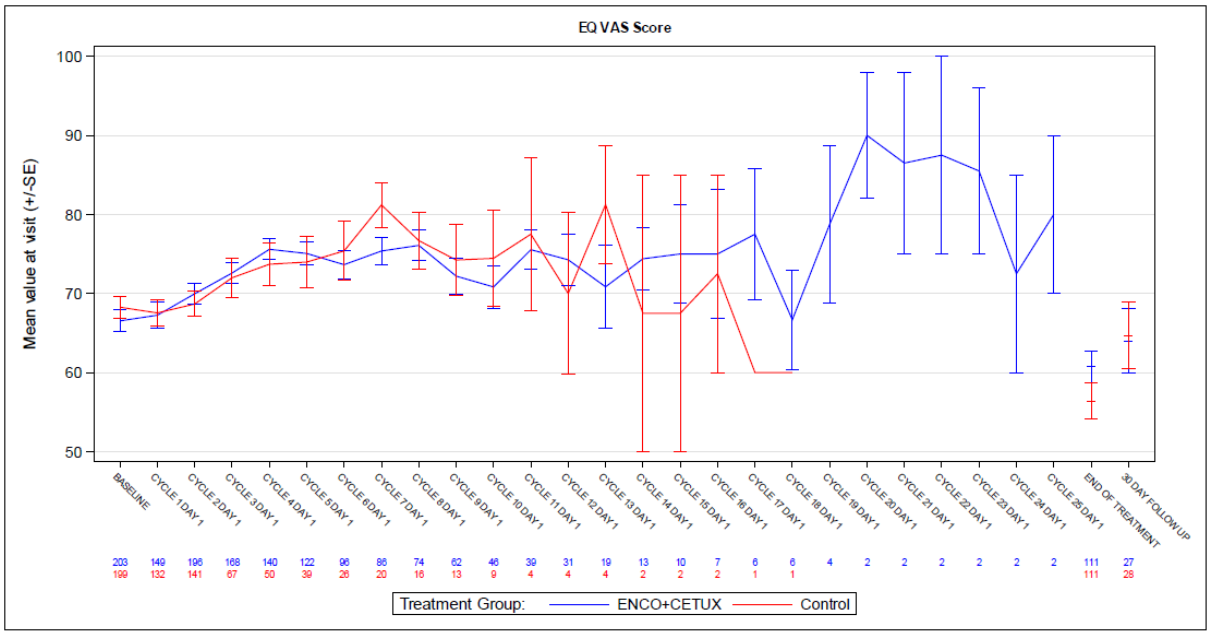


Abbildung 4-14: Deskriptiver Verlauf für EQ-5D VAS (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 betrug die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um die MID 7 Punkte bzw. die MID 10 Punkte der EQ-5D VAS unter ENCO/CETUX 8,8 Monate, im Kontroll-Arm waren es 4,4 Monate. Damit wurde die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung im ENCO/CETUX-Arm im Median um 4,4 Monate verlängert im Vergleich zum Kontroll-Arm. Die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit ENCO/CETUX sowohl unter Verwendung der MID von 7 Punkten (HR_{strat} [95%-KI]: 0,47 [0,34; 0,64]; p<0,0001) als auch unter Verwendung der MID von 10 Punkten (HR_{strat} [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,66]; p<0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die nicht stratifizierte Ereigniszeitanalyse bestätigt ($HR_{unstrat}$ [95%-KI] bei MID 7 Punkte: 0,46 [0,34; 0,64]; p<0,0001 bzw. bei einer MID von 10 Punkten: 0,47 [0,34; 0,65]; p<0,0001).

In der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Modell zeigt sich über alle Erhebungszeitpunkte hinweg kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (LS-Mean [95%-KI]: 3,25 [-0,13; 6,62]; p=0,0593).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt EQ-5D VAS ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand anhand des PGIC – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des PGIC

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	Der PGIC ist ein Maß für die Wahrnehmung der Patienten, wie sich ihre Symptome im Laufe der Zeit ändern. Die Patienten mussten dabei die folgende Frage beantworten: „Seit dem Start der Behandlung haben sich meine Kolonkarzinom-Symptome folgendermaßen verändert: (1) sehr viel verbessert (2) sehr verbessert (3) minimal verbessert (4) keine Veränderung (5) minimal verschlechtert (6) sehr verschlechtert (7) sehr viel verschlechtert“ **Erhebungszeitpunkte** Der Fragebogen sollte zu Baseline, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus, zum Ende der Behandlung und zum 30-Tage-Follow-up ausgefüllt werden. **Statistische Analysen** Für den PGIC werden Responderanalysen zu den Zeitpunkten mit ausreichend hoher Rücklaufquote (≥70%) durchgeführt. Als Responder werden Patienten mit Verbesserung (sehr viel verbessert, sehr verbessert, minimal verbessert), Patienten ohne Veränderung (keine Veränderung) und Patienten mit Verschlechterung (minimal verschlechtert, sehr verschlechtert, sehr viel verschlechtert) separat betrachtet. Als Effektschätzer werden OR, RR und RD (Inzidenzanalyse) inkl. KI und p-Wert zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds herangezogen. Die Effektschätzer werden nicht stratifiziert und ohne Modellannahme berechnet, die 95%-KI und p-Werte wurden anhand einer Normalapproximation berechnet. Die Responderanalysen werden zudem grafisch über die Zeit dargestellt. Folgende ergänzende Analysen werden durchgeführt: • Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, definiert als Anteil der Patienten, für die der PGIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar war, bezogen auf die Gesamtzahl randomisierter Patienten sowie bezogen auf die Anzahl an Patienten unter Behandlung pro Erhebungszeitpunkt, zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft. **Population** Die Analyse des Endpunkts PGIC basiert auf dem FAS.

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention To Treat; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PGIC erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 40 Patienten, im Kontroll-Arm waren es ebenfalls 40 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag ab Zyklus 2 im Kontroll-Arm bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm ab Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquote zu Baseline lag in beiden Behandlungsarmen unter 70% (ENCO/CETUX: 69,1%; Kontrolle: 67,4%). Da der PGIC zu jedem Zyklus bereits die Veränderung seit Start der Behandlung angibt, wurde der Baseline-Wert des Fragebogens nicht weiter verwendet und daher nicht in die Beurteilung der Rücklaufquote einbezogen. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt

keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIC ist als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für PGIC (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**	**Kontrolle**	**Behandlungs-unterschied**
Zyklus	**Response**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
PGIC				
Zyklus 1 Tag 1	Verbesserung	26/113 (23,0)	25/99 (25,3)	0,94 [0,49; 1,81]; 0,8513 0,91 [0,56; 1,47]; 0,7029 -2,24 [-13,80; 9,31]; 0,7035
	Keine Veränderung	60/113 (53,1)	50/99 (50,5)	1,07 [0,61; 1,87]; 0,8221 1,05 [0,81; 1,36]; 0,7069 2,59 [-10,89; 16,07]; 0,7062
	Verschlechterung	27/113 (23,9)	24/99 (24,2)	0,98 [0,52; 1,85]; 0,9419 0,99 [0,61; 1,59]; 0,9527 -0,35 [-11,88; 11,19]; 0,9528
Zyklus 2 Tag 1	Verbesserung	118/183 (64,5)	58/125 (46,4)	**2,07 [1,30; 3,31]; 0,0022** 1,39 [1,12; 1,73]; 0,0029 18,08 [6,92; 29,24]; 0,0015
	Keine Veränderung	52/183 (28,4)	47/125 (37,6)	0,65 [0,40; 1,07]; 0,0917 0,76 [0,55; 1,04]; 0,0885 -9,18 [-19,90; 1,53]; 0,0929
	Verschlechterung	13/183 (7,1)	20/125 (16,0)	**0,41 [0,19; 0,85]; 0,0177** 0,44 [0,23; 0,86]; 0,0159 -8,90 [-16,32; -1,47]; 0,0189

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**	**Kontrolle**	**Behandlungs-unterschied**
Zyklus 3 Tag 1	Verbesserung	124/158 (78,5)	36/61 (59,0)	**2,56 [1,33; 4,93]; 0,0048** 1,33 [1,06; 1,66]; 0,0128 19,46 [5,56; 33,37]; 0,0061
	Keine Veränderung	29/158 (18,4)	18/61 (29,5)	0,50 [0,25; 1,03]; 0,0614 0,62 [0,37; 1,03]; 0,0673 -11,15 [-24,09; 1,79]; 0,0911
	Verschlechterung	5/158 (3,2)	7/61 (11,5)	**0,27 [0,08; 0,92]; 0,0359** 0,28 [0,09; 0,84]; 0,0228 -8,31 [-16,76; 0,14]; 0,0539
Zyklus 4 Tag 1	Verbesserung	106/138 (76,8)	35/49 (71,4)	1,36 [0,64; 2,85]; 0,4230 1,08 [0,88; 1,31]; 0,4751 5,38 [-9,09; 19,86]; 0,4661
	Keine Veränderung	27/138 (19,6)	10/49 (20,4)	0,92 [0,41; 2,10]; 0,8473 0,96 [0,50; 1,83]; 0,8985 -0,84 [-13,93; 12,24]; 0,8995
	Verschlechterung	5/138 (3,6)	4/49 (8,2)	0,43 [0,11; 1,68]; 0,2254 0,44 [0,12; 1,59]; 0,2113 -4,54 [-12,82; 3,74]; 0,2823
Zyklus 5 Tag 1	Verbesserung	84/118 (71,2)	31/38 (81,6)	0,59 [0,24; 1,50]; 0,2707 0,87 [0,72; 1,05]; 0,1593 -10,39 [-25,18; 4,40]; 0,1684
	Keine Veränderung	33/118 (28,0)	5/38 (13,2)	2,38 [0,85; 6,67]; 0,1007 2,13 [0,89; 5,06]; 0,0882 14,81 [1,35; 28,27]; 0,0310
	Verschlechterung	1/118 (0,8)	2/38 (5,3)	0,18 [0,02; 1,98]; 0,1591 0,16 [0,02; 1,73]; 0,1314 -4,42 [-11,71; 2,87]; 0,2351
Zyklus 6 Tag 1	Verbesserung	61/93 (65,6)	14/23 (60,9)	1,23 [0,46; 3,30]; 0,6747 1,08 [0,75; 1,54]; 0,6835 4,72 [-17,44; 26,88]; 0,6762
	Keine Veränderung	28/93 (30,1)	9/23 (39,1)	0,66 [0,24; 1,78]; 0,4119 0,77 [0,42; 1,40]; 0,3890 -9,02 [-31,04; 12,99]; 0,4218
	Verschlechterung	4/93 (4,3)	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE 4,30 [0,18; 8,42]; 0,0409

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**	**Kontrolle**	**Behandlungs-unterschied**
Zyklus 7 Tag 1	Verbesserung	61/86 (70,9)	12/18 (66,7)	1,14 [0,39; 3,38]; 0,8109 1,06 [0,75; 1,52]; 0,7311 4,26 [-19,53; 28,06]; 0,7255
	Keine Veränderung	20/86 (23,3)	5/18 (27,8)	0,82 [0,26; 2,61]; 0,7349 0,84 [0,36; 1,94]; 0,6777 -4,52 [-27,06; 18,01]; 0,6941
	Verschlechterung	5/86 (5,8)	1/18 (5,6)	1,18 [0,13; 10,90]; 0,8863 1,05 [0,13; 8,43]; 0,9659 0,26 [-11,42; 11,94]; 0,9654
Zyklus 8 Tag 1	Verbesserung	47/70 (67,1)	10/15 (66,7)	0,79 [0,23; 2,75]; 0,7139 1,01 [0,68; 1,49]; 0,9717 0,48 [-25,79; 26,75]; 0,9717
	Keine Veränderung	15/70 (21,4)	2/15 (13,3)	1,78 [0,35; 9,01]; 0,4834 1,61 [0,41; 6,30]; 0,4960 8,10 [-11,61; 27,80]; 0,4207
	Verschlechterung	8/70 (11,4)	3/15 (20,0)	0,77 [0,15; 3,89]; 0,7471 0,57 [0,17; 1,90]; 0,3623 -8,57 [-30,14; 13,00]; 0,4361
Zyklus 9 Tag 1	Verbesserung	39/60 (65,0)	10/13 (76,9)	0,48 [0,12; 1,99]; 0,3151 0,85 [0,59; 1,20]; 0,3468 -11,92 [-37,81; 13,97]; 0,3667
	Keine Veränderung	11/60 (18,3)	3/13 (23,1)	0,76 [0,18; 3,23]; 0,7127 0,79 [0,26; 2,45]; 0,6890 -4,74 [-29,65; 20,16]; 0,7090
	Verschlechterung	10/60 (16,7)	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE 16,67 [7,24; 26,10]; 0,0005
Zyklus 10 Tag 1	Verbesserung	28/47 (59,6)	5/9 (55,6)	1,24 [0,27; 5,69]; 0,7801 1,07 [0,57; 2,01]; 0,8280 4,02 [-31,35; 39,38]; 0,8237
	Keine Veränderung	14/47 (29,8)	4/9 (44,4)	0,53 [0,12; 2,29]; 0,3948 0,67 [0,29; 1,57]; 0,3574 -14,66 [-49,65; 20,34]; 0,4117
	Verschlechterung	5/47 (10,6)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE 10,64 [1,82; 19,45]; 0,0180

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**	**Kontrolle**	**Behandlungs-unterschied**
Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf das OR sind im Fettdruck dargestellt.			
a: OR [95%-KI] aus stratifiziertem logistischem Regressionsmodell, stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung)			
CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; US: Vereinigte Staaten			

Tabelle 4-48: Ergebnisse für PGIC – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)	Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)
Rücklauf					
PGIC	Baseline[b]	152/220 (69,1)	152/220 (69,1)	149/221 (67,4)	149/221 (67,4)
	Zyklus 1 Tag 1[c]	113/220 (51,4)	113/219 (51,6)	99/221 (44,8)	99/212 (46,7)
	Zyklus 2 Tag 1	183/220 (83,2)	183/208 (88,0)	125/221 (56,6)	125/162 (77,2)
	Zyklus 3 Tag 1	158/220 (71,8)	158/182 (86,8)	61/221 (27,6)	61/78 (78,2)
	Zyklus 4 Tag 1	138/220 (62,7)	138/160 (86,3)	49/221 (22,2)	49/58 (84,5)
	Zyklus 5 Tag 1	118/220 (53,6)	118/134 (88,1)	38/221 (17,2)	38/43 (88,4)
	Zyklus 6 Tag 1	93/220 (42,3)	93/106 (87,7)	23/221 (10,4)	23/30 (76,7)
	Zyklus 7 Tag 1	86/220 (39,1)	86/94 (91,5)	18/221 (8,1)	18/24 (75,0)
	Zyklus 8 Tag 1	70/220 (31,8)	70/82 (85,4)	15/221 (6,8)	15/19 (78,9)
	Zyklus 9 Tag 1	60/220 (27,3)	60/69 (87,0)	13/221 (5,9)	13/16 (81,3)
	Zyklus 10 Tag 1	47/220 (21,4)	47/53 (88,7)	**9/221 (4,1)**	**9/11 (81,8)**
	Zyklus 11 Tag 1	41/220 (18,6)	41/44 (93,2)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 12 Tag 1	32/220 (14,5)	32/36 (88,9)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 13 Tag 1	20/220 (9,1)	20/23 (87,0)	4/221 (1,8)	4/5 (80,0)
	Zyklus 14 Tag 1	13/220 (5,9)	13/14 (92,9)	2/221 (0,9)	2/4 (50,0)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)	Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)
	Zyklus 15 Tag 1	10/220 (4,5)	10/11 (90,9)	2/221 (0,9)	2/3 (66,7)
	Zyklus 16 Tag 1	7/220 (3,2)	7/10 (70,0)	2/221 (0,9)	2/2 (100)
	Zyklus 17 Tag 1	6/220 (2,7)	6/6 (100)	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 18 Tag 1	**6/220 (2,7)**	**6/6 (100)**	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 19 Tag 1	4/220 (1,8)	4/6 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2/220 (0,9)	2/3 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	1/220 (0,5)	1/2 (50,0)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0/220 (0,0)	0/1 (0,0)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Behandlungsende	107/220 (48,6)	107/142 (75,4)	106/221 (48,0)	106/184 (57,6)
	30-Tage-Follow-up	32/220 (14,5)	32/- (NE)	43/221 (19,5)	43/- (NE)

Der letzte Zyklus (ab Zyklus 2 Tag 1) vor dem ersten Absinken der Rücklaufrate/Patient pro Visite unter 70% ist im Fettdruck angegeben.

a: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben.

b: Baseline beschreibt die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung.

c: Für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, wurde der Fragebogen in dieser Tabelle nur unter Baseline gezählt, nicht zusätzlich bei Zyklus 1 Tag 1.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib, FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht berechenbar; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

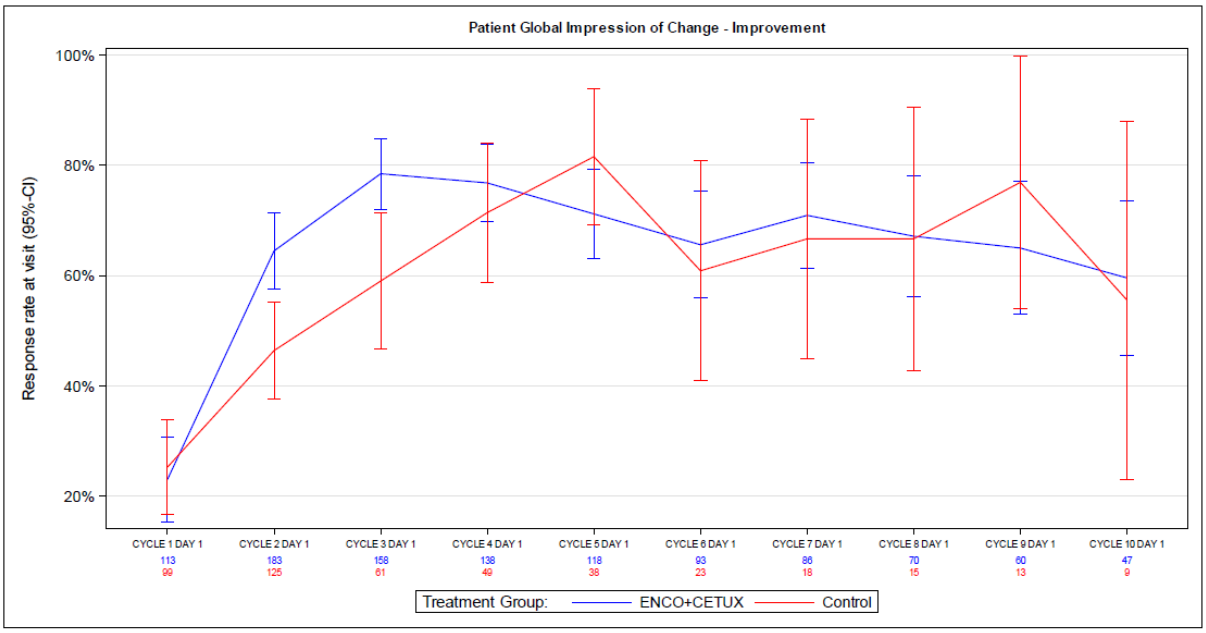


Abbildung 4-15: Responderanalyse der Patienten mit Verbesserung des PGIC über den Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

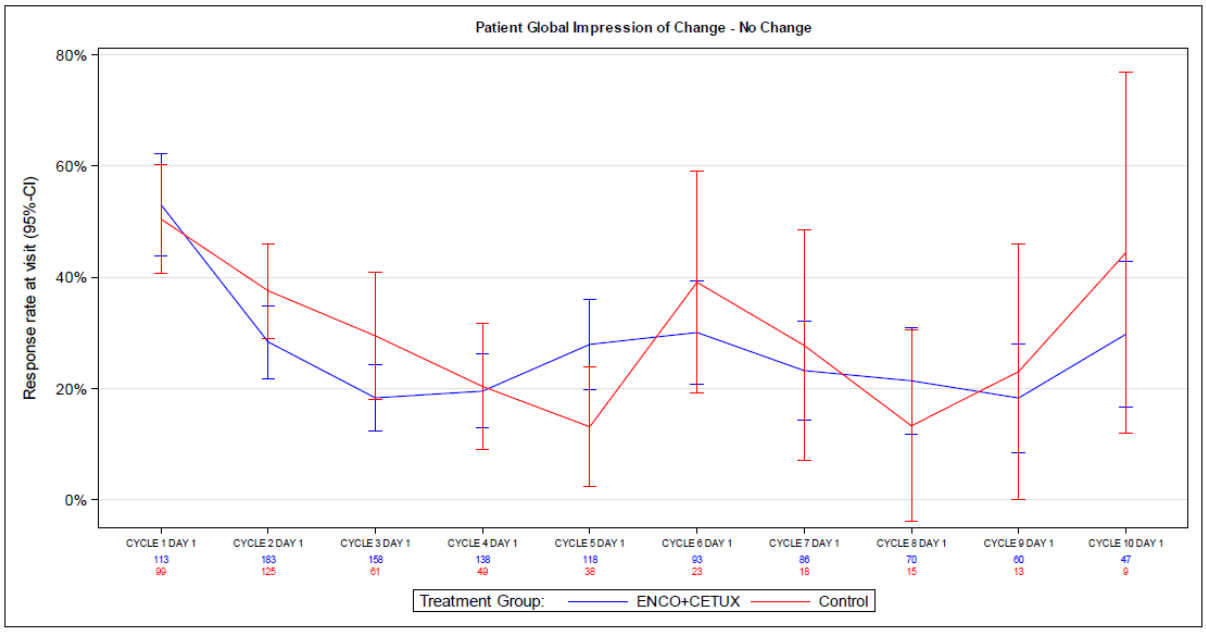


Abbildung 4-16: Responderanalyse der Patienten mit keiner Veränderung des PGIC über den Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

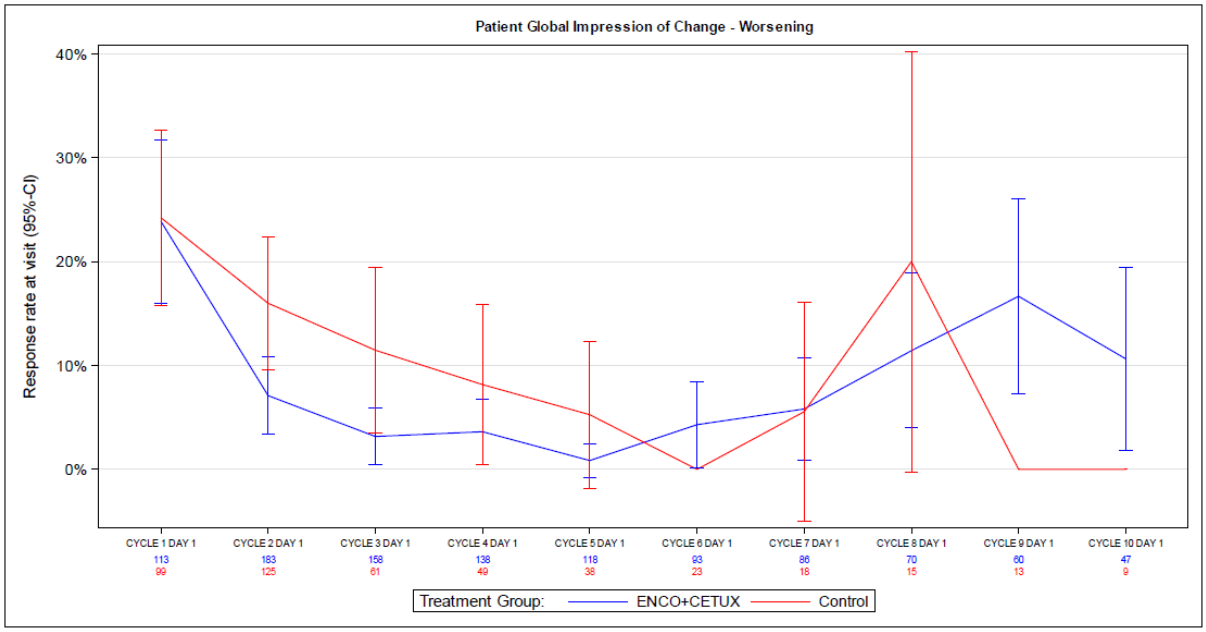


Abbildung 4-17: Responderanalyse der Patienten mit Verschlechterung des PGIC über den Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Die Responderanalyse des PGIC zeigt zu Zyklus 2 Tag 1 einen statistisch signifikanten Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung (OR_{strat} [95%-KI]: 2,07 [1,30; 3,31]; p=0,0022) und entsprechend hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (OR_{strat} [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,85]; p=0,0177).

Auch zu Zyklus 3 Tag 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung (OR_{strat} [95%-KI]: 2,56 [1,33; 4,93]; p=0,0048) und entsprechend hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (OR_{strat} [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,92]; p=0,0359).

Für die anderen in der Tabelle dargestellten Zyklen zeigt sich für keine der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.8 Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen und enthält sowohl mehrdimensionale Items als auch Einzel-Items aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. **Erhebungszeitpunkte** Der Fragebogen sollte zu Baseline, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus, zum Ende der Behandlung und zum 30-Tage-Follow-up ausgefüllt werden. **Statistische Analysen** Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt entsprechend den Festlegungen des Scoring-Manuals. Im Rahmen der Studienauswertung wurde eine definitive Verschlechterung um mindestens 10% als klinisch relevante Verschlechterung angesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird post hoc eine Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung unter Verwendung der MID von 10 Punkten zur Beurteilung einer relevanten Verschlechterung durchgeführt. Die definitive Verschlechterung wird für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als Verschlechterung, ohne anschließende Besserung über diesen Schwellenwert im weiteren Studienverlauf. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis gewertet. Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine definitive Verschlechterung um die MID beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des EORTC QLQ-C30 zensiert. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. Folgende ergänzende Analysen werden durchgeführt: • Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, definiert als Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar ist, bezogen auf die Gesamtzahl randomisierter Patienten sowie bezogen auf die Anzahl an Patienten unter Behandlung pro Erhebungszeitpunkt, zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft.

Studie	Operationalisierung
	• Abbildung des deskriptiven Verlaufs der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 über die Erhebungsdauer hinweg anhand des Mittelwerts, sowie der Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm. • MMRM-Analyse: Das Modell umfasst die Kovariaten Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt (als stetige Variable) sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Erhebungszeitpunkt. Es wird der adjustierte Mittelwert (LS-Mean Schätzer) für die Veränderung gegenüber Baseline sowohl je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, als auch über die Erhebungsdauer hinweg berechnet und der Behandlungsunterschied anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-Mean Schätzer) dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels REML mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz bei statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden wird Hedges´g herangezogen. Fehlende Werte werden nicht imputiert. **Population** Die Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 basiert auf dem FAS.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MID: Minimaler relevanter Unterschied; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; REML: Restricted Maximum Likelihood; US: Vereinigte Staaten	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der

Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 51 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
		n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a]** **$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30						
Fatigue	MID 10 Punkte	90/220 (40,9)	8,3 [5,8; 12,5]	97/221 (43,9)	2,4 [1,9; 3,8]	**0,44 [0,32; 0,59]; <0,0001** **0,44 [0,33; 0,59]; <0,0001**
Schmerz	MID 10 Punkte	90/220 (40,9)	7,6 [6,5; 10,3]	79/221 (35,7)	3,8 [2,8; 6,6]	**0,53 [0,39; 0,73]; <0,0001** **0,52 [0,38; 0,71]; <0,0001**
Übelkeit und Erbrechen	MID 10 Punkte	50/220 (22,7)	13,1 [11,1; NE]	56/221 (25,3)	NE [4,7; NE]	**0,42 [0,28; 0,62]; <0,0001** **0,42 [0,29; 0,63]; <0,0001**
Atemnot	MID 10 Punkte	58/220 (26,4)	11,9 [11,1; NE]	60/221 (27,1)	5,7 [4,0; 12,0]	**0,46 [0,32; 0,68]; <0,0001** **0,44 [0,30; 0,64]; <0,0001**
Schlaflosigkeit	MID 10 Punkte	70/220 (31,8)	11,3 [7,4; NE]	49/221 (22,2)	8,5 [5,7; NE]	0,75 [0,51; 1,09]; 0,1325 0,73 [0,50; 1,06]; 0,0950
Appetitlosigkeit	MID 10 Punkte	56/220 (25,5)	12,0 [11,0; NE]	71/221 (32,1)	4,7 [3,5; 9,6]	**0,33 [0,23; 0,49]; <0,0001** **0,35 [0,24; 0,50]; <0,0001**
Obstipation	MID 10 Punkte	34/220 (15,5)	NE [14,5; NE]	44/221 (19,9)	NE [6,1; NE]	**0,38 [0,24; 0,61]; <0,0001** **0,37 [0,23; 0,60]; <0,0001**
Diarrhoe	MID 10 Punkte	33/220 (15,0)	NE [16,1; NE]	59/221 (26,7)	6,6 [4,0; NE]	**0,22 [0,14; 0,35]; <0,0001** **0,23 [0,15; 0,36]; <0,0001**
Finanzielle Belastung	MID 10 Punkte	44/220 (20,0)	NE [11,1; NE]	26/221 (11,8)	NE [9,6; NE]	0,74 [0,45; 1,24]; 0,2494 0,76 [0,46; 1,25]; 0,2799

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a] $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten

Tabelle 4-52: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)	Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)
Rücklauf					
EORTC QLQ-C30	Baseline[b]	202/220 (91,8)	202/220 (91,8)	200/221 (90,5)	200/221 (90,5)
	Zyklus 1 Tag 1[c]	150/220 (68,2)	150/219 (68,5)	133/221 (60,2)	133/212 (62,7)
	Zyklus 2 Tag 1	198/220 (90,0)	198/208 (95,2)	141/221 (63,8)	141/162 (87,0)
	Zyklus 3 Tag 1	170/220 (77,3)	170/182 (93,4)	67/221 (30,3)	67/78 (85,9)
	Zyklus 4 Tag 1	143/220 (65,0)	143/160 (89,4)	50/221 (22,6)	50/58 (86,2)
	Zyklus 5 Tag 1	125/220 (56,8)	125/134 (93,3)	39/221 (17,6)	39/43 (90,7)
	Zyklus 6 Tag 1	99/220 (45,0)	99/106 (93,4)	26/221 (11,8)	26/30 (86,7)
	Zyklus 7 Tag 1	88/220 (40,0)	88/94 (93,6)	20/221 (9,0)	20/24 (83,3)
	Zyklus 8 Tag 1	75/220 (34,1)	75/82 (91,5)	17/221 (7,7)	17/19 (89,5)
	Zyklus 9 Tag 1	62/220 (28,2)	62/69 (89,9)	13/221 (5,9)	13/16 (81,3)
	Zyklus 10 Tag 1	47/220 (21,4)	47/53 (88,7)	**9/221 (4,1)**	**9/11 (81,8)**
	Zyklus 11 Tag 1	41/220 (18,6)	41/44 (93,2)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 12 Tag 1	32/220 (14,5)	32/36 (88,9)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 13 Tag 1	20/220 (9,1)	20/23 (87,0)	4/221 (1,8)	4/5 (80,0)
	Zyklus 14 Tag 1	13/220 (5,9)	13/14 (92,9)	2/221 (0,9)	2/4 (50,0)

BEACON CRC	**Erhebungs-zeitpunkt**	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**	**Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)**	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**
	Zyklus 15 Tag 1	10/220 (4,5)	10/11 (90,9)	2/221 (0,9)	2/3 (66,7)
	Zyklus 16 Tag 1	7/220 (3,2)	7/10 (70,0)	2/221 (0,9)	2/2 (100)
	Zyklus 17 Tag 1	6/220 (2,7)	6/6 (100)	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 18 Tag 1	**6/220 (2,7)**	**6/6 (100)**	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 19 Tag 1	4/220 (1,8)	4/6 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2/220 (0,9)	2/3 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0/220 (0,0)	0/1 (0,0)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Behandlungsende	115/220 (52,3)	115/142 (81,0)	115/221 (52,0)	115/184 (62,5)
	30-Tage-Follow-up	37/220 (16,8)	37/- (NE)	47/221 (21,3)	47/- (NE)

BEACON CRC	**Erhebungs-zeitpunkt**	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**	**Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)**	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**
Der letzte Zyklus (ab Zyklus 2 Tag 1) vor dem ersten Absinken der Rücklaufrate/Patient pro Visite unter 70% ist im Fettdruck angegeben.					
a: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben.					
b: Baseline beschreibt die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung.					
c: Für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, wurde der Fragebogen in dieser Tabelle nur unter Baseline gezählt, nicht zusätzlich bei Zyklus 1 Tag 1. Im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 51 Patienten.					
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 4-53: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs									
Fatigue	Baseline	200	40,86 (25,41)	-	-	200	38,33 (25,39)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	42,19 (26,34)	130	5,47 (19,68)	133	42,06 (26,49)	121	2,89 (16,51)
	Zyklus 2 Tag 1	196	41,13 (22,08)	178	1,44 (22,62)	141	39,24 (26,31)	132	2,44 (21,89)
	Zyklus 3 Tag 1	168	35,25 (22,49)	155	-3,62 (24,32)	67	37,81 (27,29)	61	3,64 (25,40)
	Zyklus 4 Tag 1	142	33,92 (20,45)	131	-3,01 (24,26)	50	34,00 (21,93)	47	-1,89 (22,97)
	Zyklus 5 Tag 1	123	35,91 (22,53)	113	0,74 (25,67)	39	33,90 (21,77)	35	-0,32 (17,57)
	Zyklus 6 Tag 1	99	34,01 (19,81)	91	0,24 (26,08)	26	32,48 (26,47)	22	2,53 (30,85)
	Zyklus 7 Tag 1	88	34,72 (19,63)	81	1,37 (26,43)	20	35,00 (25,81)	17	-3,27 (26,28)
	Zyklus 8 Tag 1	75	32,44 (17,21)	71	-1,88 (22,46)	16	37,50 (23,61)	13	5,98 (30,30)
	Zyklus 9 Tag 1	61	37,07 (24,90)	58	4,89 (29,40)	13	43,59 (23,77)	10	8,89 (25,55)
	Zyklus 10 Tag 1	47	35,22 (22,26)	46	5,07 (19,42)	9	45,68 (22,53)	8	11,11 (23,00)
	Zyklus 11 Tag 1	40	30,00 (20,47)	40	-1,39 (23,36)	4	69,44 (27,78)	4	19,44 (31,91)
	Zyklus 12 Tag 1	32	35,94 (26,13)	32	6,77 (24,14)	4	55,56 (24,00)	4	5,56 (29,40)
	Zyklus 13 Tag 1	20	37,78 (27,07)	20	8,33 (18,69)	4	41,67 (31,91)	4	-8,33 (18,98)
	Zyklus 14 Tag 1	13	33,33 (21,75)	13	12,82 (23,06)	2	66,67 (47,14)	2	11,11 (15,71)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 15 Tag 1	10	29,44 (29,64)	10	10,56 (19,33)	2	72,22 (23,57)	2	16,67 (39,28)
	Zyklus 16 Tag 1	7	30,16 (21,00)	7	11,11 (12,83)	2	55,56 (47,14)	2	0,00 (15,71)
	Zyklus 17 Tag 1	6	25,93 (22,95)	6	5,56 (16,85)	1	88,89 (NE)	1	-11,11 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	34,26 (14,24)	6	13,89 (13,03)	1	88,89 (NE)	1	-11,11 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	19,44 (16,67)	4	11,11 (15,71)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	16,67 (7,86)	2	16,67 (7,86)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	11,11 (15,71)	2	11,11 (15,71)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	22,22 (0,00)	2	22,22 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	38,89 (7,86)	2	38,89 (7,86)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	27,78 (23,57)	2	27,78 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	48,87 (25,53)	105	10,79 (24,77)	109	53,11 (28,62)	101	15,95 (27,95)
	30-Tage-Follow-up	28	40,48 (24,61)	25	7,56 (25,80)	28	45,63 (27,11)	27	14,81 (27,56)
Schmerz	Baseline	200	34,08 (30,37)	-	-	200	32,25 (30,54)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	36,94 (31,98)	131	5,60 (21,44)	133	36,22 (30,53)	121	4,68 (19,98)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 2 Tag 1	196	25,26 (24,60)	179	-8,19 (29,16)	140	30,48 (27,84)	131	0,76 (27,72)
	Zyklus 3 Tag 1	167	23,35 (24,48)	155	-9,68 (29,48)	67	26,62 (28,73)	61	-4,10 (34,11)
	Zyklus 4 Tag 1	142	21,71 (22,46)	131	-8,52 (27,92)	50	23,67 (24,30)	47	-7,09 (31,23)
	Zyklus 5 Tag 1	124	23,52 (25,15)	114	-4,68 (29,95)	39	24,79 (22,58)	35	-3,81 (33,60)
	Zyklus 6 Tag 1	99	23,40 (25,08)	91	-0,55 (33,38)	26	21,79 (21,99)	22	-4,55 (27,30)
	Zyklus 7 Tag 1	88	21,40 (23,83)	81	-3,50 (32,24)	20	23,33 (21,90)	17	-5,88 (25,65)
	Zyklus 8 Tag 1	75	24,00 (24,54)	71	2,58 (31,07)	16	30,21 (28,03)	13	16,67 (34,02)
	Zyklus 9 Tag 1	62	30,91 (26,11)	60	10,00 (30,25)	13	25,64 (22,17)	10	-5,00 (23,64)
	Zyklus 10 Tag 1	47	31,56 (27,19)	46	11,59 (27,19)	9	27,78 (26,35)	8	-2,08 (33,85)
	Zyklus 11 Tag 1	40	23,33 (22,26)	40	1,67 (28,94)	4	25,00 (21,52)	4	-25,00 (44,10)
	Zyklus 12 Tag 1	32	31,77 (31,50)	32	10,94 (26,30)	4	20,83 (20,97)	4	-29,17 (25,00)
	Zyklus 13 Tag 1	20	37,50 (28,03)	20	15,00 (23,51)	4	25,00 (21,52)	4	-25,00 (21,52)
	Zyklus 14 Tag 1	13	32,05 (22,01)	13	12,82 (21,68)	2	25,00 (11,79)	2	-25,00 (11,79)
	Zyklus 15 Tag 1	10	20,00 (26,99)	10	3,33 (20,49)	2	41,67 (11,79)	2	-8,33 (35,36)
	Zyklus 16 Tag 1	7	30,95 (24,40)	7	9,52 (16,27)	2	8,33 (11,79)	2	-41,67 (11,79)
	Zyklus 17 Tag 1	6	30,56 (26,70)	6	8,33 (22,97)	1	33,33 (NE)	1	-33,33 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	33,33 (18,26)	6	11,11 (13,61)	1	50,00 (NE)	1	-16,67 (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 19 Tag 1	4	25,00 (9,62)	4	8,33 (9,62)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	33,33 (0,00)	2	25,00 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	33,33 (0,00)	2	25,00 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	33,33 (0,00)	2	25,00 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	50,00 (23,57)	2	41,67 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	33,33 (47,14)	2	25,00 (35,36)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	33,33 (47,14)	2	25,00 (35,36)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	114	45,32 (32,17)	106	14,31 (28,21)	110	41,67 (31,75)	102	11,93 (31,76)
	30-Tage-Follow-up	28	40,48 (27,38)	25	12,67 (25,13)	28	37,50 (36,18)	27	15,43 (30,29)
Übelkeit und Erbrechen	Baseline	199	8,38 (16,23)	-	-	200	11,42 (20,84)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	10,81 (19,43)	130	2,05 (12,63)	133	14,79 (22,72)	121	4,41 (17,05)
	Zyklus 2 Tag 1	195	7,44 (15,24)	177	-1,51 (16,12)	140	14,76 (22,09)	131	5,09 (23,10)
	Zyklus 3 Tag 1	167	6,59 (13,31)	154	-1,19 (17,27)	67	10,70 (18,05)	61	-3,01 (24,82)
	Zyklus 4 Tag 1	142	5,99 (14,22)	130	-0,77 (16,58)	50	11,33 (17,96)	47	-0,71 (29,27)
	Zyklus 5 Tag 1	122	5,60 (12,97)	111	0,15 (18,19)	39	14,10 (19,70)	35	4,29 (25,03)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 6 Tag 1	99	5,72 (10,42)	90	0,74 (15,58)	26	14,10 (21,44)	22	6,06 (28,43)
	Zyklus 7 Tag 1	88	5,68 (15,35)	80	0,42 (18,56)	20	9,17 (11,44)	17	-2,94 (20,61)
	Zyklus 8 Tag 1	75	5,78 (12,40)	70	0,48 (17,02)	16	9,38 (18,23)	13	2,56 (14,98)
	Zyklus 9 Tag 1	61	6,56 (15,30)	58	1,44 (19,82)	13	7,69 (16,12)	10	1,67 (14,59)
	Zyklus 10 Tag 1	46	5,80 (14,15)	45	2,22 (15,73)	9	14,81 (17,57)	8	8,33 (12,60)
	Zyklus 11 Tag 1	40	4,17 (9,05)	40	0,42 (12,22)	4	4,17 (8,33)	4	-8,33 (16,67)
	Zyklus 12 Tag 1	32	4,69 (9,69)	32	1,04 (12,66)	4	16,67 (13,61)	4	4,17 (15,96)
	Zyklus 13 Tag 1	20	6,67 (13,68)	20	2,50 (13,55)	4	20,83 (25,00)	4	8,33 (16,67)
	Zyklus 14 Tag 1	13	6,41 (16,01)	13	6,41 (16,01)	2	33,33 (47,14)	2	8,33 (11,79)
	Zyklus 15 Tag 1	10	1,67 (5,27)	10	0,00 (7,86)	2	33,33 (0,00)	2	8,33 (35,36)
	Zyklus 16 Tag 1	7	2,38 (6,30)	7	0,00 (9,62)	2	25,00 (35,36)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 17 Tag 1	6	2,78 (6,80)	6	0,00 (10,54)	1	16,67 (NE)	1	-33,33 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	2,78 (6,80)	6	0,00 (10,54)	1	50,00 (NE)	1	0,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	0,00 (0,00)	4	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 23 Tag 1	2	25,00 (11,79)	2	25,00 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	14,45 (21,88)	105	6,98 (20,90)	109	20,64 (27,86)	101	8,09 (31,50)
	30-Tage-Follow-up	28	14,88 (18,89)	25	6,67 (27,22)	28	17,26 (27,40)	27	1,23 (29,57)
Atemnot	Baseline	199	16,92 (25,70)	-	-	200	15,50 (23,12)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	16,89 (25,35)	129	1,55 (19,03)	133	19,30 (25,36)	121	1,10 (20,61)
	Zyklus 2 Tag 1	195	18,63 (26,00)	177	1,51 (26,31)	140	18,33 (25,70)	131	3,56 (21,18)
	Zyklus 3 Tag 1	167	17,56 (24,77)	154	0,00 (25,28)	67	19,90 (23,25)	61	7,65 (24,64)
	Zyklus 4 Tag 1	142	14,32 (21,89)	130	-0,77 (27,36)	50	16,00 (25,41)	47	4,26 (24,69)
	Zyklus 5 Tag 1	122	13,66 (21,32)	111	-1,20 (26,94)	39	12,82 (21,10)	35	4,76 (18,33)
	Zyklus 6 Tag 1	98	16,67 (24,99)	89	-0,37 (28,65)	26	12,82 (19,04)	22	9,09 (15,19)
	Zyklus 7 Tag 1	88	15,91 (23,69)	80	1,67 (28,01)	20	16,67 (22,94)	17	11,76 (20,21)
	Zyklus 8 Tag 1	75	17,33 (22,17)	70	0,95 (26,60)	16	16,67 (21,08)	13	12,82 (16,88)
	Zyklus 9 Tag 1	59	18,64 (20,78)	56	2,98 (25,64)	13	15,38 (22,01)	10	6,67 (14,05)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 10 Tag 1	46	13,77 (22,85)	45	0,00 (22,47)	9	14,81 (24,22)	8	8,33 (15,43)
	Zyklus 11 Tag 1	40	16,67 (21,35)	40	1,67 (22,58)	4	25,00 (31,91)	4	8,33 (16,67)
	Zyklus 12 Tag 1	32	15,63 (20,71)	32	1,04 (15,80)	4	25,00 (31,91)	4	8,33 (16,67)
	Zyklus 13 Tag 1	19	17,54 (25,74)	19	0,00 (24,85)	4	16,67 (19,25)	4	0,00 (27,22)
	Zyklus 14 Tag 1	13	12,82 (16,88)	13	-5,13 (18,49)	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)
	Zyklus 15 Tag 1	10	6,67 (14,05)	10	-10,00 (16,10)	2	33,33 (0,00)	2	0,00 (47,14)
	Zyklus 16 Tag 1	7	9,52 (16,27)	7	-4,76 (12,60)	2	33,33 (47,14)	2	0,00 (94,28)
	Zyklus 17 Tag 1	6	11,11 (17,21)	6	-5,56 (25,09)	1	33,33 (NE)	1	-33,33 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	16,67 (18,26)	6	0,00 (21,08)	1	33,33 (NE)	1	-33,33 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	8,33 (16,67)	4	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	25,07 (28,36)	105	8,89 (27,06)	109	29,36 (31,99)	101	13,53 (29,88)
	30-Tage-Follow-up	28	27,38 (30,16)	25	6,67 (28,87)	28	16,67 (29,40)	27	7,41 (31,12)
Schlaflosigkeit	Baseline	200	28,33 (31,66)	-	-	200	31,83 (31,04)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	31,31 (30,92)	130	3,85 (23,71)	133	32,33 (33,06)	121	-1,93 (21,64)
	Zyklus 2 Tag 1	194	29,38 (27,39)	176	1,70 (33,29)	140	26,43 (27,56)	131	-4,58 (27,97)
	Zyklus 3 Tag 1	167	29,34 (27,33)	154	0,43 (33,22)	67	25,87 (28,32)	61	-6,56 (29,70)
	Zyklus 4 Tag 1	142	25,59 (27,12)	131	-0,76 (31,34)	50	28,00 (24,61)	47	-4,26 (26,57)
	Zyklus 5 Tag 1	122	31,42 (26,87)	112	6,25 (32,74)	39	25,64 (25,89)	35	-4,76 (31,46)
	Zyklus 6 Tag 1	99	29,63 (26,47)	91	7,69 (29,85)	26	28,21 (30,83)	22	-1,52 (33,30)
	Zyklus 7 Tag 1	88	31,44 (27,85)	81	7,00 (34,45)	20	26,67 (25,59)	17	-3,92 (28,58)
	Zyklus 8 Tag 1	75	29,33 (25,68)	71	6,10 (34,42)	16	27,08 (25,00)	13	0,00 (33,33)
	Zyklus 9 Tag 1	61	32,79 (27,55)	58	12,64 (32,94)	13	28,21 (32,90)	10	3,33 (18,92)
	Zyklus 10 Tag 1	47	35,46 (27,28)	46	15,22 (35,63)	9	33,33 (28,87)	8	0,00 (25,20)
	Zyklus 11 Tag 1	40	32,50 (25,58)	40	10,83 (33,24)	4	50,00 (33,33)	4	-8,33 (56,93)
	Zyklus 12 Tag 1	32	35,42 (31,61)	32	14,58 (35,86)	4	66,67 (27,22)	4	8,33 (50,00)
	Zyklus 13 Tag 1	20	38,33 (31,11)	20	16,67 (35,04)	4	41,67 (31,91)	4	-16,67 (19,25)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 14 Tag 1	13	35,90 (28,74)	13	20,51 (37,36)	2	66,67 (0,00)	2	-16,67 (23,57)
	Zyklus 15 Tag 1	10	33,33 (27,22)	10	16,67 (32,39)	2	66,67 (0,00)	2	-16,67 (23,57)
	Zyklus 16 Tag 1	7	33,33 (27,22)	7	9,52 (31,71)	2	66,67 (0,00)	2	-16,67 (23,57)
	Zyklus 17 Tag 1	6	22,22 (17,21)	6	-5,56 (25,09)	1	66,67 (NE)	1	-33,33 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	27,78 (25,09)	6	0,00 (21,08)	1	66,67 (NE)	1	-33,33 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	16,67 (19,25)	4	8,33 (16,67)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	33,33 (0,00)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	42,18 (33,34)	105	14,92 (37,26)	109	36,39 (31,60)	101	6,93 (34,74)
	30-Tage-Follow-up	28	32,14 (30,74)	25	10,67 (31,51)	28	28,57 (32,35)	27	2,47 (38,03)
Appetitlosigkeit	Baseline	199	25,63 (30,46)	-	-	200	24,17 (30,62)	-	-

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 1 Tag 1	147	29,25 (33,54)	129	7,24 (25,33)	133	27,07 (30,19)	121	3,86 (24,03)
	Zyklus 2 Tag 1	195	23,08 (27,24)	177	-1,69 (28,93)	140	26,19 (28,21)	131	4,07 (28,35)
	Zyklus 3 Tag 1	167	19,56 (26,95)	154	-5,84 (27,78)	67	22,39 (30,92)	61	0,55 (30,12)
	Zyklus 4 Tag 1	142	13,15 (24,13)	130	-9,49 (30,85)	50	16,67 (21,56)	47	-4,26 (28,33)
	Zyklus 5 Tag 1	122	13,39 (23,34)	111	-6,61 (32,67)	39	17,95 (25,18)	35	-0,95 (30,77)
	Zyklus 6 Tag 1	99	16,84 (23,99)	90	-3,70 (32,55)	26	15,38 (25,35)	22	0,00 (38,49)
	Zyklus 7 Tag 1	88	12,88 (22,84)	80	-5,42 (30,67)	20	13,33 (25,13)	17	-7,84 (36,38)
	Zyklus 8 Tag 1	74	13,51 (24,00)	69	-2,42 (27,01)	16	18,75 (27,13)	13	7,69 (36,40)
	Zyklus 9 Tag 1	61	16,39 (26,96)	58	2,30 (36,87)	13	12,82 (16,88)	10	0,00 (22,22)
	Zyklus 10 Tag 1	46	15,94 (26,98)	45	2,96 (34,69)	9	25,93 (27,78)	8	12,50 (30,54)
	Zyklus 11 Tag 1	40	15,83 (22,63)	40	3,33 (27,01)	4	16,67 (19,25)	4	8,33 (16,67)
	Zyklus 12 Tag 1	31	15,05 (24,10)	31	1,08 (29,17)	4	16,67 (19,25)	4	8,33 (16,67)
	Zyklus 13 Tag 1	20	16,67 (22,94)	20	1,67 (33,29)	4	8,33 (16,67)	4	0,00 (0,00)
	Zyklus 14 Tag 1	13	12,82 (21,68)	13	5,13 (26,69)	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 15 Tag 1	10	3,33 (10,54)	10	-6,67 (14,05)	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 16 Tag 1	7	4,76 (12,60)	7	-9,52 (16,27)	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 17 Tag 1	6	5,56 (13,61)	6	-11,11 (17,21)	1	33,33 (NE)	1	0,00 (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 18 Tag 1	6	11,11 (17,21)	6	-5,56 (13,61)	1	66,67 (NE)	1	33,33 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	8,33 (16,67)	4	0,00 (27,22)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	33,33 (0,00)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	112	29,76 (31,43)	105	10,48 (31,80)	109	44,95 (35,54)	101	18,15 (36,67)
	30-Tage-Follow-up	28	30,95 (25,55)	25	5,33 (28,35)	28	39,29 (36,35)	27	17,28 (35,05)
Obstipation	Baseline	200	17,00 (27,55)	-	-	199	18,09 (29,53)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	149	21,48 (29,27)	131	4,83 (23,79)	133	22,31 (31,44)	120	1,39 (22,20)
	Zyklus 2 Tag 1	195	15,38 (23,26)	177	-2,26 (23,46)	140	20,95 (28,37)	131	5,09 (28,79)
	Zyklus 3 Tag 1	168	13,89 (24,31)	155	-3,44 (29,47)	66	17,17 (24,28)	60	2,78 (22,37)
	Zyklus 4 Tag 1	141	12,77 (23,46)	130	-3,08 (27,67)	50	21,33 (29,17)	47	7,80 (33,49)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 5 Tag 1	122	11,20 (20,38)	112	-2,98 (23,49)	39	19,66 (27,27)	35	5,71 (24,90)
	Zyklus 6 Tag 1	98	12,93 (23,27)	90	-0,37 (20,29)	26	17,95 (25,35)	22	1,52 (39,14)
	Zyklus 7 Tag 1	88	15,53 (25,75)	81	1,65 (24,10)	20	20,00 (29,42)	17	-1,96 (27,56)
	Zyklus 8 Tag 1	75	11,11 (22,15)	71	-2,35 (20,57)	16	16,67 (29,81)	13	0,00 (23,57)
	Zyklus 9 Tag 1	62	12,90 (22,87)	59	1,13 (24,73)	13	23,08 (31,58)	10	0,00 (22,22)
	Zyklus 10 Tag 1	46	12,32 (22,62)	45	0,74 (21,89)	9	29,63 (42,31)	8	4,17 (27,82)
	Zyklus 11 Tag 1	40	14,17 (28,13)	40	2,50 (19,08)	4	41,67 (31,91)	4	0,00 (27,22)
	Zyklus 12 Tag 1	32	16,67 (31,68)	32	5,21 (19,14)	4	50,00 (43,03)	4	8,33 (16,67)
	Zyklus 13 Tag 1	20	16,67 (27,57)	20	1,67 (17,01)	4	41,67 (50,00)	4	0,00 (27,22)
	Zyklus 14 Tag 1	13	12,82 (21,68)	13	-5,13 (22,96)	2	100,00 (0,00)	2	33,33 (47,14)
	Zyklus 15 Tag 1	10	13,33 (23,31)	10	0,00 (15,71)	2	83,33 (23,57)	2	16,67 (23,57)
	Zyklus 16 Tag 1	7	9,52 (16,27)	7	-9,52 (16,27)	2	100,00 (0,00)	2	33,33 (47,14)
	Zyklus 17 Tag 1	6	22,22 (27,22)	6	0,00 (21,08)	1	100,00 (NE)	1	0,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	22,22 (17,21)	6	0,00 (29,81)	1	100,00 (NE)	1	0,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	8,33 (16,67)	4	0,00 (27,22)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 22 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	33,33 (0,00)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	18,88 (28,13)	105	4,44 (25,76)	109	20,18 (27,97)	101	4,29 (33,22)
	30-Tage-Follow-up	28	19,05 (24,73)	25	8,00 (33,72)	28	16,67 (24,85)	27	1,23 (26,92)
Diarrhoe	Baseline	198	17,51 (23,67)	-	-	200	16,33 (21,91)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	147	17,46 (25,68)	128	-1,82 (21,46)	133	15,54 (23,41)	121	-0,55 (22,35)
	Zyklus 2 Tag 1	195	12,65 (24,16)	176	-5,11 (25,56)	139	23,02 (25,01)	130	8,46 (27,94)
	Zyklus 3 Tag 1	167	11,78 (21,67)	154	-5,84 (21,60)	66	21,21 (25,91)	60	6,11 (25,67)
	Zyklus 4 Tag 1	139	11,75 (19,60)	127	-8,14 (24,39)	50	20,67 (25,10)	47	3,55 (28,85)
	Zyklus 5 Tag 1	124	11,83 (22,57)	112	-7,44 (28,20)	39	26,50 (27,76)	35	6,67 (31,10)
	Zyklus 6 Tag 1	98	13,61 (21,85)	88	-6,06 (28,83)	26	24,36 (32,05)	22	6,06 (28,43)
	Zyklus 7 Tag 1	88	18,94 (26,65)	79	-1,27 (32,66)	20	30,00 (34,03)	17	9,80 (25,72)
	Zyklus 8 Tag 1	75	14,67 (22,75)	70	-6,67 (27,57)	16	31,25 (30,96)	13	15,38 (25,88)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 9 Tag 1	62	12,37 (21,11)	59	-6,21 (28,01)	13	28,21 (26,69)	10	10,00 (27,44)
	Zyklus 10 Tag 1	46	10,87 (18,66)	45	-7,41 (27,42)	9	25,93 (27,78)	8	4,17 (27,82)
	Zyklus 11 Tag 1	40	14,17 (18,32)	40	-2,50 (26,57)	3	22,22 (19,25)	3	0,00 (33,33)
	Zyklus 12 Tag 1	32	13,54 (20,49)	32	-4,17 (29,02)	4	16,67 (19,25)	4	-8,33 (31,91)
	Zyklus 13 Tag 1	20	18,33 (27,52)	20	-1,67 (33,29)	4	25,00 (31,91)	4	0,00 (47,14)
	Zyklus 14 Tag 1	13	15,38 (22,01)	13	0,00 (23,57)	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)
	Zyklus 15 Tag 1	10	13,33 (17,21)	10	-3,33 (18,92)	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)
	Zyklus 16 Tag 1	7	9,52 (16,27)	7	0,00 (19,25)	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)
	Zyklus 17 Tag 1	6	11,11 (17,21)	6	0,00 (21,08)	1	0,00 (NE)	1	-33,33 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	16,67 (18,26)	6	5,56 (13,61)	1	33,33 (NE)	1	0,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	0,00 (0,00)	4	-8,33 (16,67)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	0,00 (0,00)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	33,33 (47,14)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	33,33 (47,14)	2	16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	114	17,84 (26,30)	106	2,20 (29,55)	109	29,36 (31,66)	101	13,86 (30,65)
	30-Tage-Follow-up	28	20,24 (24,58)	25	5,33 (24,87)	28	22,62 (32,78)	27	8,64 (30,09)
Finanzielle Belastung	Baseline	199	20,27 (29,34)	-	-	198	17,68 (26,37)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	147	16,55 (28,77)	129	-0,52 (20,41)	133	15,04 (24,78)	119	-1,40 (14,65)
	Zyklus 2 Tag 1	195	18,12 (27,95)	177	-2,45 (21,33)	139	16,31 (26,12)	129	-3,10 (18,84)
	Zyklus 3 Tag 1	165	19,60 (29,90)	153	-1,09 (23,70)	66	14,65 (22,74)	59	-2,26 (16,22)
	Zyklus 4 Tag 1	138	15,70 (26,16)	127	-1,84 (22,73)	50	17,33 (25,41)	46	-2,17 (14,74)
	Zyklus 5 Tag 1	123	17,62 (26,07)	112	0,00 (25,31)	39	12,82 (21,10)	35	-0,95 (9,85)
	Zyklus 6 Tag 1	98	19,73 (29,83)	89	0,75 (26,10)	26	15,38 (30,16)	22	3,03 (22,79)
	Zyklus 7 Tag 1	88	20,83 (31,69)	80	2,08 (28,24)	20	15,00 (31,48)	17	-3,92 (11,07)
	Zyklus 8 Tag 1	75	20,89 (32,78)	70	3,81 (24,44)	16	12,50 (16,67)	13	2,56 (21,35)
	Zyklus 9 Tag 1	61	22,40 (32,62)	58	2,30 (28,52)	13	15,38 (22,01)	10	3,33 (18,92)
	Zyklus 10 Tag 1	46	21,74 (33,12)	45	5,19 (24,57)	9	14,81 (17,57)	8	0,00 (17,82)
	Zyklus 11 Tag 1	40	20,00 (30,00)	40	5,83 (19,81)	3	22,22 (19,25)	3	0,00 (0,00)
	Zyklus 12 Tag 1	32	19,79 (29,16)	32	7,29 (18,42)	4	25,00 (16,67)	4	8,33 (16,67)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 13 Tag 1	20	23,33 (32,62)	20	11,67 (24,84)	4	33,33 (27,22)	4	16,67 (19,25)
	Zyklus 14 Tag 1	13	25,64 (24,17)	13	10,26 (28,50)	2	33,33 (0,00)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 15 Tag 1	10	26,67 (26,29)	10	6,67 (21,08)	2	50,00 (23,57)	2	16,67 (23,57)
	Zyklus 16 Tag 1	7	38,10 (29,99)	7	14,29 (32,53)	2	33,33 (0,00)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 17 Tag 1	6	33,33 (29,81)	6	5,56 (25,09)	1	66,67 (NE)	1	33,33 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	22,22 (27,22)	6	-5,56 (25,09)	1	33,33 (NE)	1	0,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	16,67 (19,25)	4	-8,33 (16,67)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	20,65 (31,91)	105	0,32 (29,78)	109	20,18 (27,97)	99	2,02 (21,20)
	30-Tage-Follow-up	28	21,43 (28,99)	25	-5,33 (35,59)	28	22,62 (30,16)	27	4,94 (17,79)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Sd: Standardabweichung									

Tabelle 4-54: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
EORTC QLQ-C30						
Fatigue	Zyklus 1 Tag 1	-	-0,04 [-2,34; 2,26]	-	2,75 [0,04; 5,46]	-2,79 [-6,34; 0,76]; 0,1233
	Zyklus 2 Tag 1	-	0,06 [-2,13; 2,25]	-	2,81 [0,29; 5,34]	-2,75 [-6,10; 0,59]; 0,1062
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,16 [-1,99; 2,31]	-	2,88 [0,30; 5,46]	-2,72 [-6,08; 0,64]; 0,1128
	Zyklus 4 Tag 1	-	0,26 [-1,92; 2,44]	-	2,95 [0,07; 5,82]	-2,68 [-6,29; 0,92]; 0,1444
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,37 [-1,91; 2,64]	-	3,01 [-0,33; 6,36]	-2,65 [-6,69; 1,40]; 0,1981
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,47 [-1,95; 2,89]	-	3,08 [-0,85; 7,01]	-2,61 [-7,22; 2,00]; 0,2652
	Zyklus 7 Tag 1	-	0,57 [-2,05; 3,19]	-	3,14 [-1,45; 7,73]	-2,57 [-7,86; 2,71]; 0,3360
	Zyklus 8 Tag 1	-	0,67 [-2,19; 3,53]	-	3,21 [-2,08; 8,50]	-2,54 [-8,55; 3,47]; 0,4036
	Zyklus 9 Tag 1	-	0,77 [-2,36; 3,91]	-	3,27 [-2,75; 9,29]	-2,50 [-9,29; 4,28]; 0,4648
	Zyklus 10 Tag 1	-	0,87 [-2,56; 4,31]	-	3,34 [-3,43; 10,11]	-2,47 [-10,05; 5,12]; 0,5188
	Zyklus 11 Tag 1	-	0,98 [-2,77; 4,72]	-	3,41 [-4,13; 10,94]	-2,43 [-10,84; 5,98]; 0,5658
	Zyklus 12 Tag 1	-	1,08 [-2,99; 5,15]	-	3,47 [-4,83; 11,78]	-2,39 [-11,64; 6,85]; 0,6066
	Zyklus 13 Tag 1	-	1,18 [-3,23; 5,59]	-	3,54 [-5,55; 12,62]	-2,36 [-12,45; 7,74]; 0,6420
	Zyklus 14 Tag 1	-	1,28 [-3,47; 6,04]	-	3,60 [-6,26; 13,47]	-2,32 [-13,27; 8,63]; 0,6729

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	1,38 [-3,72; 6,49]	-	3,67 [-6,99; 14,33]	-2,29 [-14,10; 9,53]; 0,6999
	Zyklus 16 Tag 1	-	1,49 [-3,98; 6,95]	-	3,74 [-7,71; 15,19]	-2,25 [-14,93; 10,43]; 0,7237
	Zyklus 17 Tag 1	-	1,59 [-4,24; 7,41]	-	3,80 [-8,44; 16,05]	-2,21 [-15,77; 11,34]; 0,7448
	Zyklus 18 Tag 1	-	1,69 [-4,50; 7,88]	-	3,87 [-9,18; 16,91]	-2,18 [-16,61; 12,26]; 0,7635
	Zyklus 19 Tag 1	-	1,79 [-4,77; 8,35]	-	3,93 [-9,91; 17,77]	-2,14 [-17,45; 13,17]; 0,7803
	Zyklus 20 Tag 1	-	1,89 [-5,03; 8,82]	-	4,00 [-10,64; 18,64]	-2,11 [-18,30; 14,09]; 0,7954
	Zyklus 21 Tag 1	-	2,00 [-5,30; 9,30]	-	4,06 [-11,38; 19,51]	-2,07 [-19,15; 15,01]; 0,8090
	Zyklus 22 Tag 1	-	2,10 [-5,58; 9,77]	-	4,13 [-12,12; 20,38]	-2,03 [-20,00; 15,93]; 0,8213
	Zyklus 23 Tag 1	-	2,20 [-5,85; 10,25]	-	4,20 [-12,85; 21,25]	-2,00 [-20,85; 16,85]; 0,8326
	Zyklus 24 Tag 1	-	2,30 [-6,13; 10,73]	-	4,26 [-13,59; 22,12]	-1,96 [-21,70; 17,78]; 0,8428
	Zyklus 25 Tag 1	-	2,40 [-6,40; 11,21]	-	4,33 [-14,33; 22,99]	-1,92 [-22,55; 18,70]; 0,8523
	Zyklus 26 Tag 1	-	2,51 [-6,68; 11,69]	-	4,39 [-15,07; 23,86]	-1,89 [-23,41; 19,63]; 0,8609
	Zyklus 27 Tag 1	-	2,61 [-6,96; 12,17]	-	4,46 [-15,81; 24,73]	-1,85 [-24,26; 20,56]; 0,8689
	Gesamt	190	1,97 [-0,34; 4,27]	167	4,61 [1,16; 8,05]	-2,64 [-6,77; 1,50]; 0,2094
Schmerz	Zyklus 1 Tag 1	-	-6,23 [-8,98; -3,47]	-	1,54 [-1,74; 4,81]	-7,76 [-12,04; -3,49]; 0,0004
	Zyklus 2 Tag 1	-	-5,55 [-8,11; -2,99]	-	1,01 [-1,96; 3,98]	-6,56 [-10,48; -2,64]; 0,0011

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 3 Tag 1	-	-4,87 [-7,32; -2,42]	-	0,49 [-2,48; 3,46]	-5,36 [-9,21; -1,51]; 0,0065
	Zyklus 4 Tag 1	-	-4,19 [-6,62; -1,76]	-	-0,04 [-3,33; 3,25]	-4,15 [-8,24; -0,06]; 0,0466
	Zyklus 5 Tag 1	-	-3,51 [-6,02; -1,00]	-	-0,56 [-4,41; 3,29]	-2,95 [-7,54; 1,64]; 0,2069
	Zyklus 6 Tag 1	-	-2,83 [-5,51; -0,15]	-	-1,09 [-5,65; 3,48]	-1,75 [-7,04; 3,54]; 0,5152
	Zyklus 7 Tag 1	-	-2,15 [-5,08; 0,77]	-	-1,61 [-6,98; 3,76]	-0,54 [-6,66; 5,57]; 0,8608
	Zyklus 8 Tag 1	-	-1,47 [-4,70; 1,75]	-	-2,13 [-8,37; 4,11]	0,66 [-6,36; 7,68]; 0,8520
	Zyklus 9 Tag 1	-	-0,79 [-4,37; 2,78]	-	-2,66 [-9,80; 4,48]	1,86 [-6,11; 9,84]; 0,6433
	Zyklus 10 Tag 1	-	-0,11 [-4,06; 3,84]	-	-3,18 [-11,25; 4,88]	3,07 [-5,91; 12,04]; 0,4981
	Zyklus 11 Tag 1	-	0,56 [-3,79; 4,92]	-	-3,71 [-12,71; 5,30]	4,27 [-5,72; 14,27]; 0,3972
	Zyklus 12 Tag 1	-	1,24 [-3,53; 6,02]	-	-4,23 [-14,19; 5,73]	5,48 [-5,56; 16,51]; 0,3259
	Zyklus 13 Tag 1	-	1,92 [-3,28; 7,13]	-	-4,76 [-15,67; 6,16]	6,68 [-5,41; 18,77]; 0,2742
	Zyklus 14 Tag 1	-	2,60 [-3,04; 8,25]	-	-5,28 [-17,16; 6,60]	7,88 [-5,27; 21,03]; 0,2359
	Zyklus 15 Tag 1	-	3,28 [-2,82; 9,38]	-	-5,80 [-18,66; 7,05]	9,09 [-5,14; 23,31]; 0,2067
	Zyklus 16 Tag 1	-	3,96 [-2,59; 10,52]	-	-6,33 [-20,16; 7,50]	10,29 [-5,01; 25,59]; 0,1840
	Zyklus 17 Tag 1	-	4,64 [-2,38; 11,66]	-	-6,85 [-21,66; 7,96]	11,49 [-4,89; 27,87]; 0,1660
	Zyklus 18 Tag 1	-	5,32 [-2,16; 12,80]	-	-7,38 [-23,17; 8,42]	12,70 [-4,77; 30,16]; 0,1514

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 19 Tag 1	-	6,00 [-1,95; 13,95]	-	-7,90 [-24,68; 8,87]	13,90 [-4,66; 32,46]; 0,1395
	Zyklus 20 Tag 1	-	6,68 [-1,75; 15,11]	-	-8,42 [-26,19; 9,34]	15,10 [-4,54; 34,75]; 0,1296
	Zyklus 21 Tag 1	-	7,36 [-1,54; 16,26]	-	-8,95 [-27,70; 9,80]	16,31 [-4,43; 37,05]; 0,1213
	Zyklus 22 Tag 1	-	8,04 [-1,34; 17,42]	-	-9,47 [-29,21; 10,26]	17,51 [-4,33; 39,35]; 0,1142
	Zyklus 23 Tag 1	-	8,72 [-1,14; 18,57]	-	-10,00 [-30,72; 10,73]	18,71 [-4,22; 41,65]; 0,1081
	Zyklus 24 Tag 1	-	9,40 [-0,94; 19,73]	-	-10,52 [-32,24; 11,19]	19,92 [-4,12; 43,95]; 0,1028
	Zyklus 25 Tag 1	-	10,08 [-0,74; 20,89]	-	-11,05 [-33,75; 11,66]	21,12 [-4,02; 46,26]; 0,0981
	Zyklus 26 Tag 1	-	10,76 [-0,54; 22,05]	-	-11,57 [-35,27; 12,13]	22,33 [-3,91; 48,56]; 0,0941
	Zyklus 27 Tag 1	-	11,43 [-0,35; 23,22]	-	-12,09 [-36,78; 12,60]	23,53 [-3,81; 50,87]; 0,0905
	Gesamt	191	-1,03 [-3,57; 1,51]	167	1,70 [-2,27; 5,67]	-2,73 [-7,44; 1,97]; 0,2535
Übelkeit und Erbrechen	Zyklus 1 Tag 1	-	-1,36 [-3,22; 0,50]	-	5,53 [3,35; 7,71]	-6,89 [-9,76; -4,02]; <0,0001
	Zyklus 2 Tag 1	-	-1,38 [-3,14; 0,38]	-	4,96 [2,94; 6,99]	-6,35 [-9,04; -3,65]; <0,0001
	Zyklus 3 Tag 1	-	-1,40 [-3,11; 0,31]	-	4,40 [2,36; 6,44]	-5,80 [-8,47; -3,14]; <0,0001
	Zyklus 4 Tag 1	-	-1,42 [-3,12; 0,28]	-	3,84 [1,63; 6,05]	-5,26 [-8,05; -2,46]; 0,0003
	Zyklus 5 Tag 1	-	-1,44 [-3,19; 0,31]	-	3,27 [0,75; 5,79]	-4,71 [-7,78; -1,64]; 0,0028
	Zyklus 6 Tag 1	-	-1,46 [-3,29; 0,37]	-	2,71 [-0,22; 5,63]	-4,17 [-7,62; -0,72]; 0,0184

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 7 Tag 1	-	-1,48 [-3,43; 0,48]	-	2,14 [-1,24; 5,53]	-3,62 [-7,54; 0,29]; 0,0691
	Zyklus 8 Tag 1	-	-1,50 [-3,61; 0,61]	-	1,58 [-2,31; 5,47]	-3,08 [-7,51; 1,35]; 0,1700
	Zyklus 9 Tag 1	-	-1,52 [-3,81; 0,77]	-	1,02 [-3,40; 5,43]	-2,54 [-7,51; 2,44]; 0,3131
	Zyklus 10 Tag 1	-	-1,54 [-4,03; 0,96]	-	0,45 [-4,50; 5,41]	-1,99 [-7,54; 3,56]; 0,4765
	Zyklus 11 Tag 1	-	-1,56 [-4,27; 1,15]	-	-0,11 [-5,62; 5,40]	-1,45 [-7,59; 4,70]; 0,6396
	Zyklus 12 Tag 1	-	-1,58 [-4,52; 1,36]	-	-0,67 [-6,75; 5,40]	-0,90 [-7,65; 5,85]; 0,7901
	Zyklus 13 Tag 1	-	-1,60 [-4,78; 1,58]	-	-1,24 [-7,88; 5,40]	-0,36 [-7,72; 7,01]; 0,9228
	Zyklus 14 Tag 1	-	-1,62 [-5,04; 1,81]	-	-1,80 [-9,02; 5,41]	0,19 [-7,80; 8,17]; 0,9630
	Zyklus 15 Tag 1	-	-1,64 [-5,31; 2,04]	-	-2,37 [-10,16; 5,43]	0,73 [-7,89; 9,35]; 0,8659
	Zyklus 16 Tag 1	-	-1,66 [-5,59; 2,28]	-	-2,93 [-11,30; 5,44]	1,27 [-7,98; 10,53]; 0,7837
	Zyklus 17 Tag 1	-	-1,67 [-5,87; 2,52]	-	-3,49 [-12,45; 5,46]	1,82 [-8,07; 11,71]; 0,7141
	Zyklus 18 Tag 1	-	-1,69 [-6,15; 2,76]	-	-4,06 [-13,60; 5,48]	2,36 [-8,17; 12,89]; 0,6549
	Zyklus 19 Tag 1	-	-1,71 [-6,44; 3,01]	-	-4,62 [-14,75; 5,50]	2,91 [-8,27; 14,08]; 0,6044
	Zyklus 20 Tag 1	-	-1,73 [-6,72; 3,26]	-	-5,19 [-15,90; 5,53]	3,45 [-8,37; 15,27]; 0,5611
	Zyklus 21 Tag 1	-	-1,75 [-7,01; 3,51]	-	-5,75 [-17,05; 5,55]	4,00 [-8,47; 16,46]; 0,5236
	Zyklus 22 Tag 1	-	-1,77 [-7,30; 3,76]	-	-6,31 [-18,21; 5,58]	4,54 [-8,58; 17,66]; 0,4911

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 23 Tag 1	-	-1,79 [-7,60; 4,01]	-	-6,88 [-19,36; 5,61]	5,09 [-8,68; 18,85]; 0,4626
	Zyklus 24 Tag 1	-	-1,81 [-7,89; 4,27]	-	-7,44 [-20,52; 5,63]	5,63 [-8,79; 20,05]; 0,4376
	Zyklus 25 Tag 1	-	-1,83 [-8,18; 4,52]	-	-8,01 [-21,67; 5,66]	6,17 [-8,90; 21,24]; 0,4156
	Zyklus 26 Tag 1	-	-1,85 [-8,48; 4,78]	-	-8,57 [-22,83; 5,69]	6,72 [-9,01; 22,44]; 0,3959
	Zyklus 27 Tag 1	-	-1,87 [-8,78; 5,03]	-	-9,13 [-23,98; 5,72]	7,26 [-9,12; 23,64]; 0,3784
	Gesamt	189	-0,27 [-2,02; 1,48]	167	4,35 [1,75; 6,94]	**-4,62 [-7,75; -1,48]; 0,0041** -0,31 [-0,52; -0,11]
Atemnot	Zyklus 1 Tag 1	-	0,28 [-2,29; 2,84]	-	3,47 [0,51; 6,44]	-3,20 [-7,12; 0,73]; 0,1102
	Zyklus 2 Tag 1	-	0,55 [-1,88; 2,99]	-	3,99 [1,23; 6,76]	-3,44 [-7,13; 0,24]; 0,0671
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,82 [-1,54; 3,19]	-	4,51 [1,73; 7,29]	-3,69 [-7,33; -0,04]; 0,0475
	Zyklus 4 Tag 1	-	1,10 [-1,25; 3,45]	-	5,03 [2,02; 8,03]	-3,93 [-7,75; -0,12]; 0,0434
	Zyklus 5 Tag 1	-	1,37 [-1,03; 3,77]	-	5,55 [2,14; 8,96]	-4,18 [-8,35; -0,01]; 0,0494
	Zyklus 6 Tag 1	-	1,64 [-0,87; 4,15]	-	6,06 [2,13; 10,00]	-4,42 [-9,09; 0,24]; 0,0630
	Zyklus 7 Tag 1	-	1,91 [-0,76; 4,58]	-	6,58 [2,04; 11,13]	-4,67 [-9,94; 0,60]; 0,0818
	Zyklus 8 Tag 1	-	2,18 [-0,69; 5,06]	-	7,10 [1,90; 12,30]	-4,92 [-10,86; 1,03]; 0,1040
	Zyklus 9 Tag 1	-	2,46 [-0,65; 5,57]	-	7,62 [1,72; 13,51]	-5,16 [-11,82; 1,50]; 0,1276
	Zyklus 10 Tag 1	-	2,73 [-0,65; 6,10]	-	8,14 [1,52; 14,75]	-5,41 [-12,83; 2,01]; 0,1515

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 11 Tag 1	-	3,00 [-0,66; 6,66]	-	8,65 [1,31; 16,00]	-5,65 [-13,86; 2,55]; 0,1746
	Zyklus 12 Tag 1	-	3,27 [-0,69; 7,24]	-	9,17 [1,08; 17,26]	-5,90 [-14,90; 3,11]; 0,1966
	Zyklus 13 Tag 1	-	3,55 [-0,73; 7,83]	-	9,69 [0,85; 18,53]	-6,14 [-15,96; 3,68]; 0,2172
	Zyklus 14 Tag 1	-	3,82 [-0,79; 8,42]	-	10,21 [0,61; 19,81]	-6,39 [-17,04; 4,26]; 0,2363
	Zyklus 15 Tag 1	-	4,09 [-0,85; 9,03]	-	10,73 [0,36; 21,09]	-6,64 [-18,11; 4,84]; 0,2539
	Zyklus 16 Tag 1	-	4,36 [-0,92; 9,64]	-	11,24 [0,11; 22,38]	-6,88 [-19,20; 5,44]; 0,2701
	Zyklus 17 Tag 1	-	4,63 [-0,99; 10,26]	-	11,76 [-0,14; 23,67]	-7,13 [-20,29; 6,04]; 0,2851
	Zyklus 18 Tag 1	-	4,91 [-1,07; 10,89]	-	12,28 [-0,40; 24,96]	-7,37 [-21,39; 6,64]; 0,2988
	Zyklus 19 Tag 1	-	5,18 [-1,15; 11,51]	-	12,80 [-0,66; 26,26]	-7,62 [-22,49; 7,25]; 0,3115
	Zyklus 20 Tag 1	-	5,45 [-1,24; 12,14]	-	13,32 [-0,92; 27,55]	-7,86 [-23,59; 7,86]; 0,3232
	Zyklus 21 Tag 1	-	5,72 [-1,33; 12,77]	-	13,83 [-1,19; 28,85]	-8,11 [-24,70; 8,48]; 0,3340
	Zyklus 22 Tag 1	-	6,00 [-1,42; 13,41]	-	14,35 [-1,45; 30,15]	-8,36 [-25,81; 9,09]; 0,3440
	Zyklus 23 Tag 1	-	6,27 [-1,51; 14,05]	-	14,87 [-1,72; 31,45]	-8,60 [-26,92; 9,71]; 0,3533
	Zyklus 24 Tag 1	-	6,54 [-1,60; 14,68]	-	15,39 [-1,98; 32,76]	-8,85 [-28,03; 10,33]; 0,3620
	Zyklus 25 Tag 1	-	6,81 [-1,70; 15,32]	-	15,91 [-2,25; 34,06]	-9,09 [-29,14; 10,95]; 0,3700
	Zyklus 26 Tag 1	-	7,08 [-1,80; 15,97]	-	16,42 [-2,52; 35,36]	-9,34 [-30,25; 11,58]; 0,3775

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 27 Tag 1	-	7,36 [-1,89; 16,61]	-	16,94 [-2,79; 36,67]	-9,58 [-31,37; 12,20]; 0,3845
	Gesamt	189	2,05 [-0,36; 4,47]	167	6,27 [2,78; 9,76]	-4,22 [-8,46; 0,02]; 0,0513
Schlaflosigkeit	Zyklus 1 Tag 1	-	0,35 [-2,36; 3,07]	-	-1,00 [-4,25; 2,25]	1,35 [-2,89; 5,59]; 0,5303
	Zyklus 2 Tag 1	-	0,71 [-1,88; 3,31]	-	-1,23 [-4,25; 1,79]	1,94 [-2,05; 5,93]; 0,3394
	Zyklus 3 Tag 1	-	1,07 [-1,51; 3,66]	-	-1,45 [-4,61; 1,70]	2,53 [-1,56; 6,61]; 0,2242
	Zyklus 4 Tag 1	-	1,43 [-1,23; 4,10]	-	-1,68 [-5,30; 1,93]	3,12 [-1,38; 7,61]; 0,1740
	Zyklus 5 Tag 1	-	1,79 [-1,05; 4,64]	-	-1,91 [-6,21; 2,39]	3,70 [-1,46; 8,86]; 0,1591
	Zyklus 6 Tag 1	-	2,15 [-0,95; 5,25]	-	-2,14 [-7,26; 2,99]	4,29 [-1,71; 10,28]; 0,1598
	Zyklus 7 Tag 1	-	2,51 [-0,90; 5,93]	-	-2,36 [-8,40; 3,67]	4,88 [-2,06; 11,81]; 0,1668
	Zyklus 8 Tag 1	-	2,87 [-0,91; 6,65]	-	-2,59 [-9,58; 4,40]	5,46 [-2,48; 13,40]; 0,1761
	Zyklus 9 Tag 1	-	3,23 [-0,94; 7,40]	-	-2,82 [-10,79; 5,15]	6,05 [-2,95; 15,05]; 0,1857
	Zyklus 10 Tag 1	-	3,59 [-1,00; 8,18]	-	-3,04 [-12,02; 5,93]	6,64 [-3,45; 16,72]; 0,1950
	Zyklus 11 Tag 1	-	3,95 [-1,08; 8,98]	-	-3,27 [-13,27; 6,72]	7,22 [-3,97; 18,41]; 0,2036
	Zyklus 12 Tag 1	-	4,31 [-1,17; 9,79]	-	-3,50 [-14,53; 7,53]	7,81 [-4,50; 20,12]; 0,2115
	Zyklus 13 Tag 1	-	4,67 [-1,27; 10,62]	-	-3,73 [-15,79; 8,34]	8,40 [-5,05; 21,84]; 0,2186
	Zyklus 14 Tag 1	-	5,03 [-1,39; 11,45]	-	-3,95 [-17,06; 9,16]	8,98 [-5,61; 23,58]; 0,2251

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	5,39 [-1,50; 12,28]	-	-4,18 [-18,34; 9,98]	9,57 [-6,17; 25,31]; 0,2309
	Zyklus 16 Tag 1	-	5,75 [-1,63; 13,13]	-	-4,41 [-19,62; 10,80]	10,16 [-6,74; 27,06]; 0,2362
	Zyklus 17 Tag 1	-	6,11 [-1,76; 13,97]	-	-4,63 [-20,90; 11,63]	10,74 [-7,32; 28,81]; 0,2410
	Zyklus 18 Tag 1	-	6,47 [-1,89; 14,83]	-	-4,86 [-22,19; 12,46]	11,33 [-7,90; 30,56]; 0,2454
	Zyklus 19 Tag 1	-	6,83 [-2,02; 15,68]	-	-5,09 [-23,47; 13,29]	11,92 [-8,48; 32,32]; 0,2494
	Zyklus 20 Tag 1	-	7,19 [-2,16; 16,54]	-	-5,32 [-24,76; 14,13]	12,50 [-9,07; 34,08]; 0,2530
	Zyklus 21 Tag 1	-	7,55 [-2,30; 17,40]	-	-5,54 [-26,05; 14,96]	13,09 [-9,65; 35,84]; 0,2564
	Zyklus 22 Tag 1	-	7,91 [-2,44; 18,26]	-	-5,77 [-27,34; 15,80]	13,68 [-10,24; 37,60]; 0,2595
	Zyklus 23 Tag 1	-	8,27 [-2,58; 19,12]	-	-6,00 [-28,63; 16,64]	14,27 [-10,83; 39,36]; 0,2623
	Zyklus 24 Tag 1	-	8,63 [-2,73; 19,98]	-	-6,22 [-29,93; 17,48]	14,85 [-11,42; 41,13]; 0,2650
	Zyklus 25 Tag 1	-	8,99 [-2,87; 20,85]	-	-6,45 [-31,22; 18,32]	15,44 [-12,02; 42,90]; 0,2675
	Zyklus 26 Tag 1	-	9,35 [-3,02; 21,71]	-	-6,68 [-32,52; 19,16]	16,03 [-12,61; 44,66]; 0,2697
	Zyklus 27 Tag 1	-	9,71 [-3,17; 22,58]	-	-6,91 [-33,81; 20,00]	16,61 [-13,21; 46,43]; 0,2719
	Gesamt	190	3,00 [0,12; 5,89]	167	-0,81 [-5,26; 3,65]	3,81 [-1,50; 9,12]; 0,1584
Appetitlosigkeit	Zyklus 1 Tag 1	-	-2,15 [-5,00; 0,70]	-	2,93 [-0,44; 6,30]	-5,08 [-9,50; -0,67]; 0,0242
	Zyklus 2 Tag 1	-	-2,59 [-5,25; 0,07]	-	2,89 [-0,17; 5,94]	-5,47 [-9,53; -1,42]; 0,0082

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 3 Tag 1	-	-3,03 [-5,61; -0,44]	-	2,84 [-0,31; 5,99]	-5,87 [-9,94; -1,79]; 0,0049
	Zyklus 4 Tag 1	-	-3,46 [-6,10; -0,83]	-	2,80 [-0,83; 6,43]	-6,26 [-10,75; -1,78]; 0,0064
	Zyklus 5 Tag 1	-	-3,90 [-6,71; -1,09]	-	2,75 [-1,62; 7,13]	-6,66 [-11,85; -1,46]; 0,0123
	Zyklus 6 Tag 1	-	-4,34 [-7,43; -1,25]	-	2,71 [-2,56; 7,98]	-7,05 [-13,15; -0,95]; 0,0239
	Zyklus 7 Tag 1	-	-4,78 [-8,22; -1,34]	-	2,67 [-3,59; 8,92]	-7,44 [-14,58; -0,31]; 0,0411
	Zyklus 8 Tag 1	-	-5,22 [-9,07; -1,36]	-	2,62 [-4,67; 9,92]	-7,84 [-16,09; 0,41]; 0,0623
	Zyklus 9 Tag 1	-	-5,65 [-9,96; -1,35]	-	2,58 [-5,79; 10,94]	-8,23 [-17,64; 1,18]; 0,0855
	Zyklus 10 Tag 1	-	-6,09 [-10,88; -1,30]	-	2,53 [-6,93; 11,99]	-8,62 [-19,23; 1,98]; 0,1092
	Zyklus 11 Tag 1	-	-6,53 [-11,83; -1,23]	-	2,49 [-8,08; 13,06]	-9,02 [-20,84; 2,80]; 0,1325
	Zyklus 12 Tag 1	-	-6,97 [-12,78; -1,15]	-	2,45 [-9,24; 14,13]	-9,41 [-22,46; 3,64]; 0,1546
	Zyklus 13 Tag 1	-	-7,41 [-13,76; -1,05]	-	2,40 [-10,41; 15,21]	-9,81 [-24,10; 4,49]; 0,1754
	Zyklus 14 Tag 1	-	-7,84 [-14,74; -0,95]	-	2,36 [-11,58; 16,30]	-10,20 [-25,75; 5,35]; 0,1947
	Zyklus 15 Tag 1	-	-8,28 [-15,72; -0,84]	-	2,31 [-12,76; 17,39]	-10,59 [-27,40; 6,21]; 0,2126
	Zyklus 16 Tag 1	-	-8,72 [-16,71; -0,72]	-	2,27 [-13,95; 18,49]	-10,99 [-29,06; 7,09]; 0,2290
	Zyklus 17 Tag 1	-	-9,16 [-17,71; -0,60]	-	2,22 [-15,13; 19,58]	-11,38 [-30,73; 7,96]; 0,2441
	Zyklus 18 Tag 1	-	-9,59 [-18,71; -0,48]	-	2,18 [-16,32; 20,68]	-11,78 [-32,40; 8,85]; 0,2581

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 19 Tag 1	-	-10,03 [-19,72; -0,35]	-	2,14 [-17,51; 21,79]	-12,17 [-34,07; 9,73]; 0,2709
	Zyklus 20 Tag 1	-	-10,47 [-20,72; -0,22]	-	2,09 [-18,70; 22,89]	-12,56 [-35,74; 10,62]; 0,2828
	Zyklus 21 Tag 1	-	-10,91 [-21,73; -0,09]	-	2,05 [-19,90; 24,00]	-12,96 [-37,42; 11,50]; 0,2937
	Zyklus 22 Tag 1	-	-11,35 [-22,74; 0,05]	-	2,00 [-21,09; 25,10]	-13,35 [-39,09; 12,39]; 0,3039
	Zyklus 23 Tag 1	-	-11,78 [-23,75; 0,18]	-	1,96 [-22,29; 26,21]	-13,74 [-40,77; 13,29]; 0,3133
	Zyklus 24 Tag 1	-	-12,22 [-24,76; 0,32]	-	1,92 [-23,48; 27,32]	-14,14 [-42,45; 14,18]; 0,3220
	Zyklus 25 Tag 1	-	-12,66 [-25,78; 0,46]	-	1,87 [-24,68; 28,43]	-14,53 [-44,14; 15,07]; 0,3302
	Zyklus 26 Tag 1	-	-13,10 [-26,79; 0,60]	-	1,83 [-25,88; 29,54]	-14,93 [-45,82; 15,97]; 0,3378
	Zyklus 27 Tag 1	-	-13,53 [-27,81; 0,74]	-	1,78 [-27,08; 30,65]	-15,32 [-47,50; 16,86]; 0,3449
	Gesamt	189	-1,57 [-4,43; 1,29]	167	5,15 [0,63; 9,68]	**-6,72 [-12,07; -1,38]; 0,0139** -0,27 [-0,48; -0,06]
Obstipation	Zyklus 1 Tag 1	-	-0,47 [-2,92; 1,97]	-	4,12 [1,19; 7,05]	-4,59 [-8,41; -0,78]; 0,0184
	Zyklus 2 Tag 1	-	-0,84 [-3,18; 1,50]	-	4,02 [1,28; 6,75]	-4,85 [-8,45; -1,26]; 0,0083
	Zyklus 3 Tag 1	-	-1,21 [-3,51; 1,09]	-	3,91 [1,12; 6,70]	-5,11 [-8,73; -1,50]; 0,0057
	Zyklus 4 Tag 1	-	-1,58 [-3,90; 0,75]	-	3,80 [0,71; 6,88]	-5,37 [-9,24; -1,51]; 0,0065
	Zyklus 5 Tag 1	-	-1,94 [-4,36; 0,48]	-	3,69 [0,13; 7,25]	-5,63 [-9,94; -1,33]; 0,0105
	Zyklus 6 Tag 1	-	-2,31 [-4,88; 0,26]	-	3,58 [-0,58; 7,74]	-5,89 [-10,78; -1,00]; 0,0184

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 7 Tag 1	-	-2,68 [-5,45; 0,09]	-	3,47 [-1,36; 8,31]	-6,15 [-11,72; -0,58]; 0,0307
	Zyklus 8 Tag 1	-	-3,05 [-6,06; -0,03]	-	3,36 [-2,20; 8,93]	-6,41 [-12,73; -0,09]; 0,0469
	Zyklus 9 Tag 1	-	-3,41 [-6,70; -0,13]	-	3,26 [-3,06; 9,57]	-6,67 [-13,79; 0,45]; 0,0659
	Zyklus 10 Tag 1	-	-3,78 [-7,37; -0,20]	-	3,15 [-3,94; 10,24]	-6,93 [-14,87; 1,01]; 0,0866
	Zyklus 11 Tag 1	-	-4,15 [-8,05; -0,25]	-	3,04 [-4,84; 10,92]	-7,19 [-15,98; 1,60]; 0,1079
	Zyklus 12 Tag 1	-	-4,52 [-8,75; -0,29]	-	2,93 [-5,76; 11,62]	-7,45 [-17,11; 2,21]; 0,1291
	Zyklus 13 Tag 1	-	-4,89 [-9,46; -0,32]	-	2,82 [-6,67; 12,32]	-7,71 [-18,25; 2,83]; 0,1497
	Zyklus 14 Tag 1	-	-5,25 [-10,17; -0,34]	-	2,71 [-7,60; 13,03]	-7,97 [-19,39; 3,46]; 0,1694
	Zyklus 15 Tag 1	-	-5,62 [-10,90; -0,35]	-	2,61 [-8,53; 13,74]	-8,23 [-20,55; 4,09]; 0,1880
	Zyklus 16 Tag 1	-	-5,99 [-11,63; -0,35]	-	2,50 [-9,46; 14,46]	-8,49 [-21,71; 4,73]; 0,2055
	Zyklus 17 Tag 1	-	-6,36 [-12,36; -0,35]	-	2,39 [-10,40; 15,18]	-8,75 [-22,87; 5,38]; 0,2219
	Zyklus 18 Tag 1	-	-6,73 [-13,10; -0,35]	-	2,28 [-11,34; 15,90]	-9,01 [-24,04; 6,03]; 0,2372
	Zyklus 19 Tag 1	-	-7,09 [-13,85; -0,34]	-	2,17 [-12,28; 16,63]	-9,27 [-25,22; 6,68]; 0,2515
	Zyklus 20 Tag 1	-	-7,46 [-14,59; -0,33]	-	2,06 [-13,23; 17,35]	-9,53 [-26,39; 7,34]; 0,2648
	Zyklus 21 Tag 1	-	-7,83 [-15,34; -0,32]	-	1,96 [-14,17; 18,08]	-9,79 [-27,57; 8,00]; 0,2773
	Zyklus 22 Tag 1	-	-8,20 [-16,09; -0,31]	-	1,85 [-15,12; 18,81]	-10,05 [-28,75; 8,66]; 0,2889

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 23 Tag 1	-	-8,57 [-16,84; -0,29]	-	1,74 [-16,06; 19,54]	-10,30 [-29,93; 9,32]; 0,2997
	Zyklus 24 Tag 1	-	-8,93 [-17,59; -0,27]	-	1,63 [-17,01; 20,27]	-10,56 [-31,11; 9,98]; 0,3098
	Zyklus 25 Tag 1	-	-9,30 [-18,35; -0,26]	-	1,52 [-17,96; 21,00]	-10,82 [-32,30; 10,65]; 0,3193
	Zyklus 26 Tag 1	-	-9,67 [-19,10; -0,24]	-	1,41 [-18,91; 21,74]	-11,08 [-33,48; 11,31]; 0,3282
	Zyklus 27 Tag 1	-	-10,04 [-19,86; -0,22]	-	1,31 [-19,86; 22,47]	-11,34 [-34,67; 11,98]; 0,3366
	Gesamt	190	-1,56 [-4,00; 0,88]	166	4,12 [0,46; 7,78]	**-5,68 [-10,08; -1,28]; 0,0117** -0,28 [-0,48; -0,07]
Diarrhoe	Zyklus 1 Tag 1	-	-4,52 [-7,05; -1,99]	-	1,83 [-1,16; 4,81]	-6,35 [-10,26; -2,43]; 0,0016
	Zyklus 2 Tag 1	-	-4,57 [-6,89; -2,26]	-	3,27 [0,62; 5,92]	-7,84 [-11,36; -4,32]; <0,0001
	Zyklus 3 Tag 1	-	-4,63 [-6,88; -2,37]	-	4,71 [1,91; 7,51]	-9,34 [-12,94; -5,74]; <0,0001
	Zyklus 4 Tag 1	-	-4,68 [-7,05; -2,31]	-	6,15 [2,78; 9,53]	-10,83 [-14,96; -6,71]; <0,0001
	Zyklus 5 Tag 1	-	-4,73 [-7,36; -2,11]	-	7,60 [3,38; 11,81]	-12,33 [-17,30; -7,37]; <0,0001
	Zyklus 6 Tag 1	-	-4,79 [-7,79; -1,79]	-	9,04 [3,86; 14,22]	-13,83 [-19,81; -7,84]; <0,0001
	Zyklus 7 Tag 1	-	-4,84 [-8,29; -1,40]	-	10,48 [4,27; 16,69]	-15,32 [-22,43; -8,22]; <0,0001
	Zyklus 8 Tag 1	-	-4,90 [-8,84; -0,96]	-	11,92 [4,63; 19,21]	-16,82 [-25,11; -8,53]; <0,0001
	Zyklus 9 Tag 1	-	-4,95 [-9,42; -0,48]	-	13,36 [4,97; 21,76]	-18,31 [-27,82; -8,81]; 0,0002
	Zyklus 10 Tag 1	-	-5,01 [-10,03; 0,02]	-	14,80 [5,29; 24,32]	-19,81 [-30,57; -9,05]; 0,0004

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 11 Tag 1	-	-5,06 [-10,65; 0,53]	-	16,25 [5,60; 26,89]	-21,31 [-33,33; -9,29]; 0,0006
	Zyklus 12 Tag 1	-	-5,11 [-11,28; 1,06]	-	17,69 [5,91; 29,47]	-22,80 [-36,10; -9,51]; 0,0009
	Zyklus 13 Tag 1	-	-5,17 [-11,93; 1,59]	-	19,13 [6,21; 32,05]	-24,30 [-38,88; -9,72]; 0,0013
	Zyklus 14 Tag 1	-	-5,22 [-12,58; 2,13]	-	20,57 [6,50; 34,64]	-25,79 [-41,67; -9,92]; 0,0016
	Zyklus 15 Tag 1	-	-5,28 [-13,23; 2,67]	-	22,01 [6,79; 37,23]	-27,29 [-44,46; -10,12]; 0,0021
	Zyklus 16 Tag 1	-	-5,33 [-13,89; 3,22]	-	23,45 [7,08; 39,83]	-28,79 [-47,26; -10,31]; 0,0025
	Zyklus 17 Tag 1	-	-5,39 [-14,55; 3,78]	-	24,90 [7,36; 42,43]	-30,28 [-50,06; -10,50]; 0,0030
	Zyklus 18 Tag 1	-	-5,44 [-15,21; 4,33]	-	26,34 [7,65; 45,03]	-31,78 [-52,86; -10,69]; 0,0034
	Zyklus 19 Tag 1	-	-5,49 [-15,88; 4,89]	-	27,78 [7,93; 47,63]	-33,27 [-55,67; -10,88]; 0,0039
	Zyklus 20 Tag 1	-	-5,55 [-16,54; 5,45]	-	29,22 [8,21; 50,23]	-34,77 [-58,48; -11,06]; 0,0044
	Zyklus 21 Tag 1	-	-5,60 [-17,21; 6,01]	-	30,66 [8,49; 52,83]	-36,27 [-61,29; -11,24]; 0,0048
	Zyklus 22 Tag 1	-	-5,66 [-17,88; 6,57]	-	32,10 [8,77; 55,44]	-37,76 [-64,10; -11,43]; 0,0053
	Zyklus 23 Tag 1	-	-5,71 [-18,55; 7,13]	-	33,55 [9,05; 58,04]	-39,26 [-66,91; -11,60]; 0,0057
	Zyklus 24 Tag 1	-	-5,77 [-19,23; 7,70]	-	34,99 [9,33; 60,65]	-40,75 [-69,72; -11,78]; 0,0062
	Zyklus 25 Tag 1	-	-5,82 [-19,90; 8,26]	-	36,43 [9,61; 63,25]	-42,25 [-72,54; -11,96]; 0,0066
	Zyklus 26 Tag 1	-	-5,87 [-20,57; 8,83]	-	37,87 [9,88; 65,86]	-43,75 [-75,35; -12,14]; 0,0070

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 27 Tag 1	-	-5,93 [-21,25; 9,39]	-	39,31 [10,16; 68,47]	-45,24 [-78,17; -12,32]; 0,0074
	Gesamt	189	-5,24 [-7,93; -2,55]	167	7,37 [2,99; 11,76]	**-12,61 [-17,75; -7,47]; <0,0001 -0,53 [-0,74; -0,31]**
Finanzielle Belastung	Zyklus 1 Tag 1	-	-1,53 [-3,67; 0,61]	-	-2,75 [-5,28; -0,21]	1,22 [-2,10; 4,53]; 0,4706
	Zyklus 2 Tag 1	-	-1,04 [-3,15; 1,06]	-	-2,40 [-4,82; 0,03]	1,35 [-1,86; 4,56]; 0,4080
	Zyklus 3 Tag 1	-	-0,56 [-2,71; 1,59]	-	-2,04 [-4,64; 0,55]	1,48 [-1,89; 4,85]; 0,3871
	Zyklus 4 Tag 1	-	-0,08 [-2,34; 2,19]	-	-1,69 [-4,71; 1,32]	1,62 [-2,15; 5,39]; 0,3996
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,41 [-2,04; 2,86]	-	-1,34 [-4,93; 2,25]	1,75 [-2,60; 6,10]; 0,4287
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,89 [-1,79; 3,58]	-	-0,99 [-5,25; 3,27]	1,88 [-3,15; 6,92]; 0,4622
	Zyklus 7 Tag 1	-	1,38 [-1,58; 4,34]	-	-0,64 [-5,63; 4,35]	2,02 [-3,79; 7,82]; 0,4942
	Zyklus 8 Tag 1	-	1,86 [-1,40; 5,13]	-	-0,29 [-6,04; 5,47]	2,15 [-4,47; 8,77]; 0,5225
	Zyklus 9 Tag 1	-	2,35 [-1,25; 5,94]	-	0,07 [-6,48; 6,61]	2,28 [-5,18; 9,75]; 0,5470
	Zyklus 10 Tag 1	-	2,83 [-1,11; 6,77]	-	0,42 [-6,93; 7,76]	2,42 [-5,92; 10,75]; 0,5679
	Zyklus 11 Tag 1	-	3,32 [-0,98; 7,61]	-	0,77 [-7,39; 8,92]	2,55 [-6,67; 11,77]; 0,5858
	Zyklus 12 Tag 1	-	3,80 [-0,86; 8,46]	-	1,12 [-7,86; 10,10]	2,68 [-7,43; 12,80]; 0,6013
	Zyklus 13 Tag 1	-	4,29 [-0,75; 9,32]	-	1,47 [-8,33; 11,28]	2,81 [-8,21; 13,83]; 0,6146
	Zyklus 14 Tag 1	-	4,77 [-0,64; 10,19]	-	1,82 [-8,81; 12,46]	2,95 [-8,99; 14,88]; 0,6263

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	5,25 [-0,54; 11,05]	-	2,17 [-9,30; 13,65]	3,08 [-9,77; 15,93]; 0,6364
	Zyklus 16 Tag 1	-	5,74 [-0,45; 11,93]	-	2,53 [-9,78; 14,83]	3,21 [-10,56; 16,99]; 0,6454
	Zyklus 17 Tag 1	-	6,22 [-0,36; 12,80]	-	2,88 [-10,27; 16,03]	3,35 [-11,36; 18,05]; 0,6534
	Zyklus 18 Tag 1	-	6,71 [-0,26; 13,68]	-	3,23 [-10,76; 17,22]	3,48 [-12,15; 19,11]; 0,6606
	Zyklus 19 Tag 1	-	7,19 [-0,18; 14,56]	-	3,58 [-11,25; 18,41]	3,61 [-12,95; 20,17]; 0,6670
	Zyklus 20 Tag 1	-	7,68 [-0,09; 15,45]	-	3,93 [-11,75; 19,61]	3,75 [-13,75; 21,24]; 0,6728
	Zyklus 21 Tag 1	-	8,16 [-0,01; 16,33]	-	4,28 [-12,24; 20,81]	3,88 [-14,55; 22,31]; 0,6780
	Zyklus 22 Tag 1	-	8,65 [0,08; 17,22]	-	4,64 [-12,73; 22,01]	4,01 [-15,36; 23,38]; 0,6828
	Zyklus 23 Tag 1	-	9,13 [0,16; 18,10]	-	4,99 [-13,23; 23,21]	4,14 [-16,16; 24,45]; 0,6872
	Zyklus 24 Tag 1	-	9,62 [0,24; 18,99]	-	5,34 [-13,73; 24,41]	4,28 [-16,97; 25,52]; 0,6912
	Zyklus 25 Tag 1	-	10,10 [0,32; 19,88]	-	5,69 [-14,22; 25,61]	4,41 [-17,78; 26,60]; 0,6949
	Zyklus 26 Tag 1	-	10,59 [0,40; 20,77]	-	6,04 [-14,72; 26,81]	4,54 [-18,58; 27,67]; 0,6983
	Zyklus 27 Tag 1	-	11,07 [0,48; 21,66]	-	6,39 [-15,22; 28,01]	4,68 [-19,39; 28,74]; 0,7014
	Gesamt	190	0,72 [-1,78; 3,21]	165	-1,06 [-4,77; 2,65]	1,78 [-2,70; 6,25]; 0,4351

Statistisch signifikante (p-Wert des LS-Mean <0,05) sowie klinisch relevante (95%-KI des Hedges´g vollständig oberhalb von 0,20 bzw. unterhalb von -0,20) Behandlungsunterschiede sind jeweils im Fettdruck dargestellt.
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

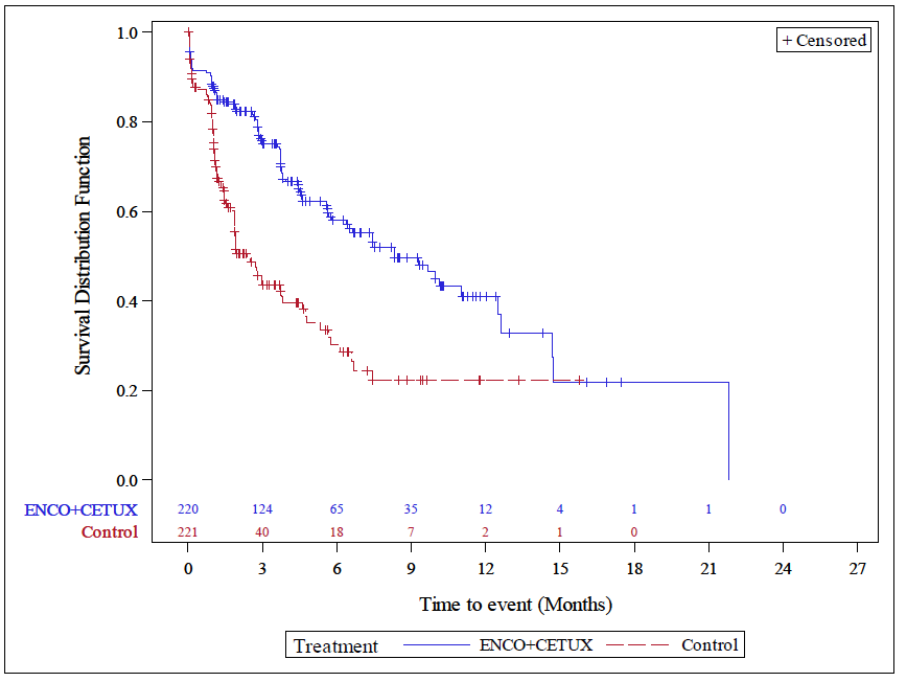


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

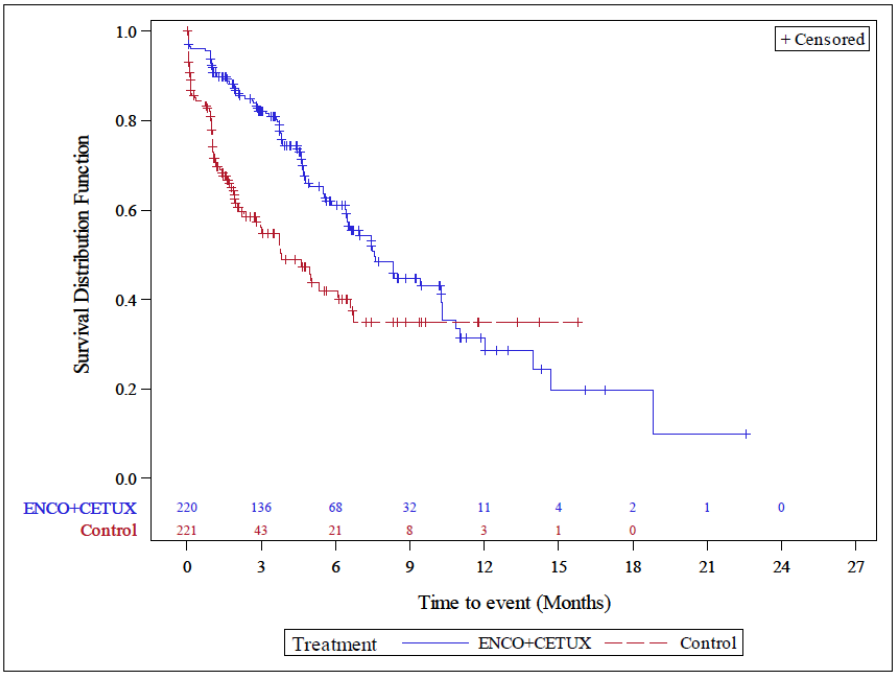


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

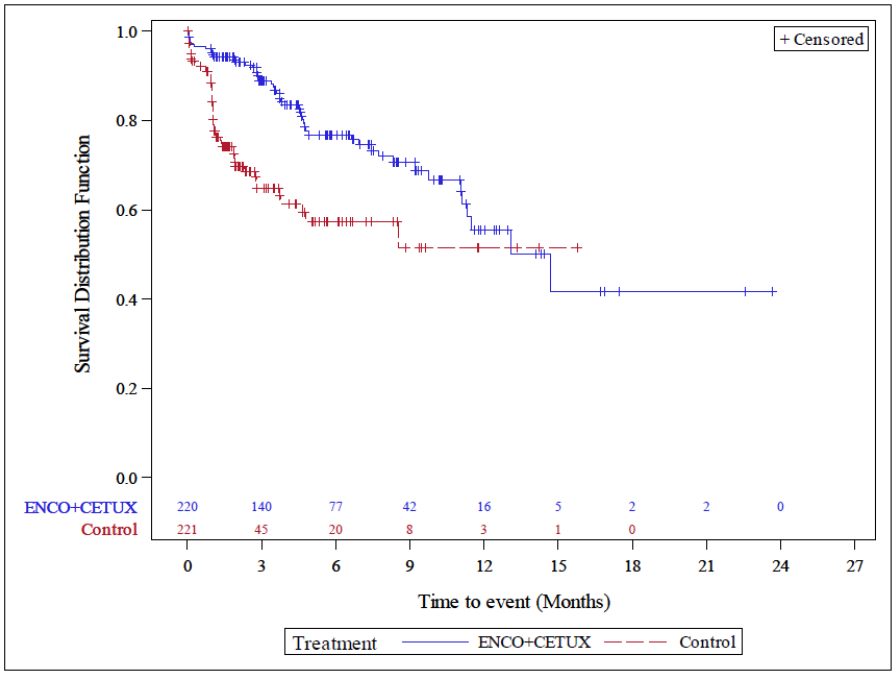


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

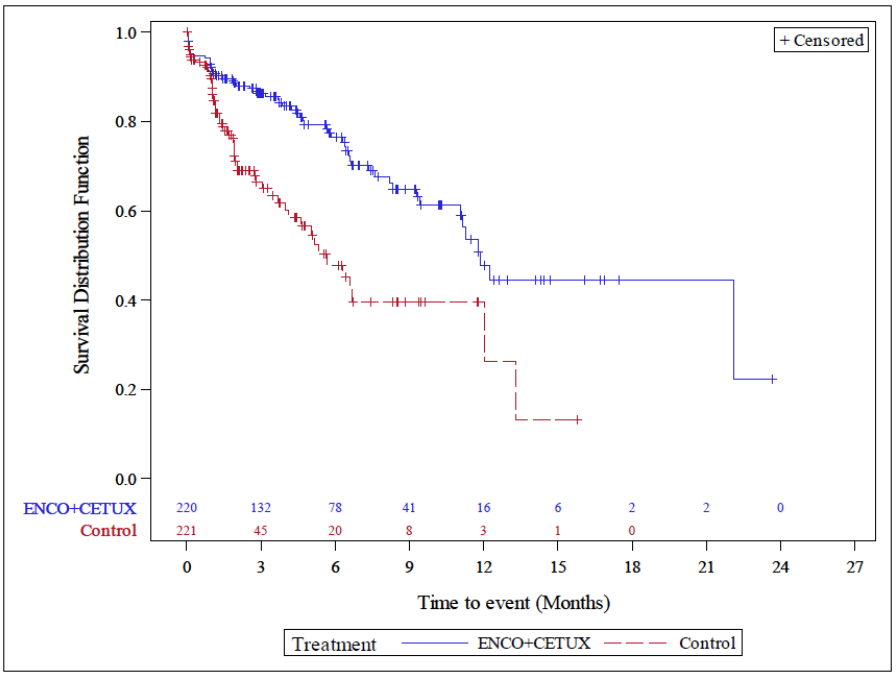


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Atemnot des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

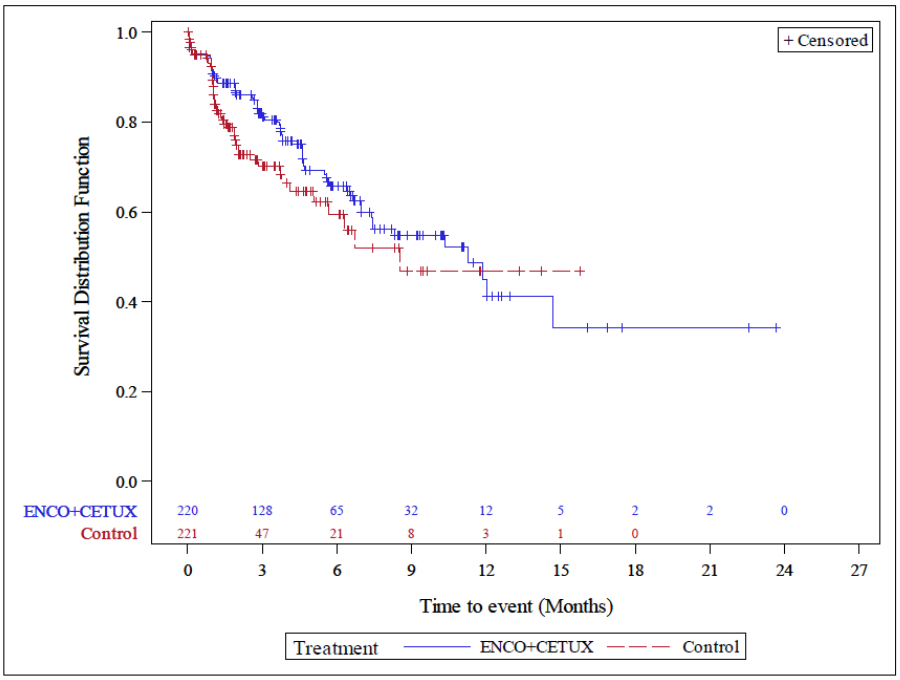


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

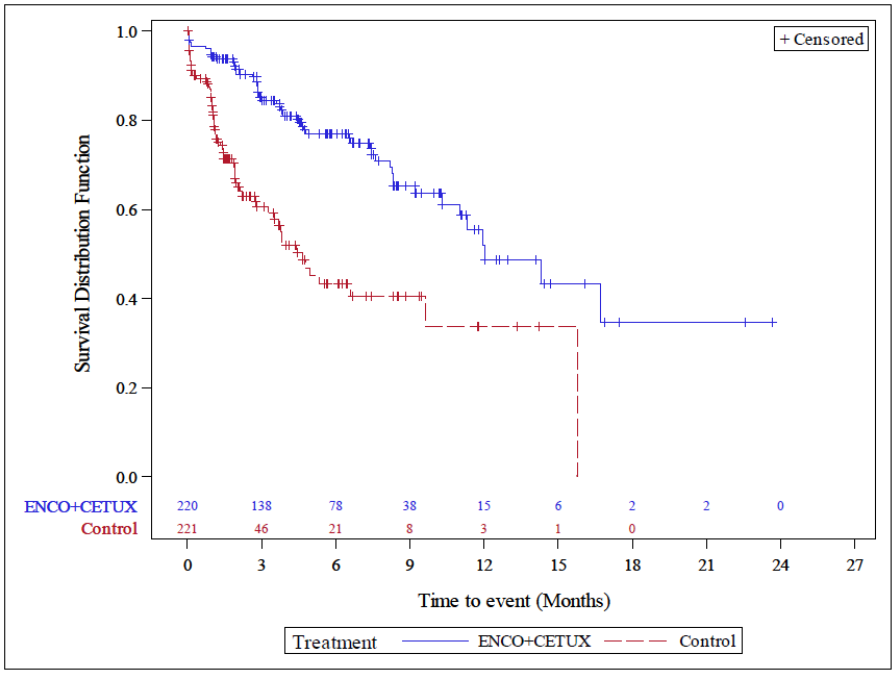


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

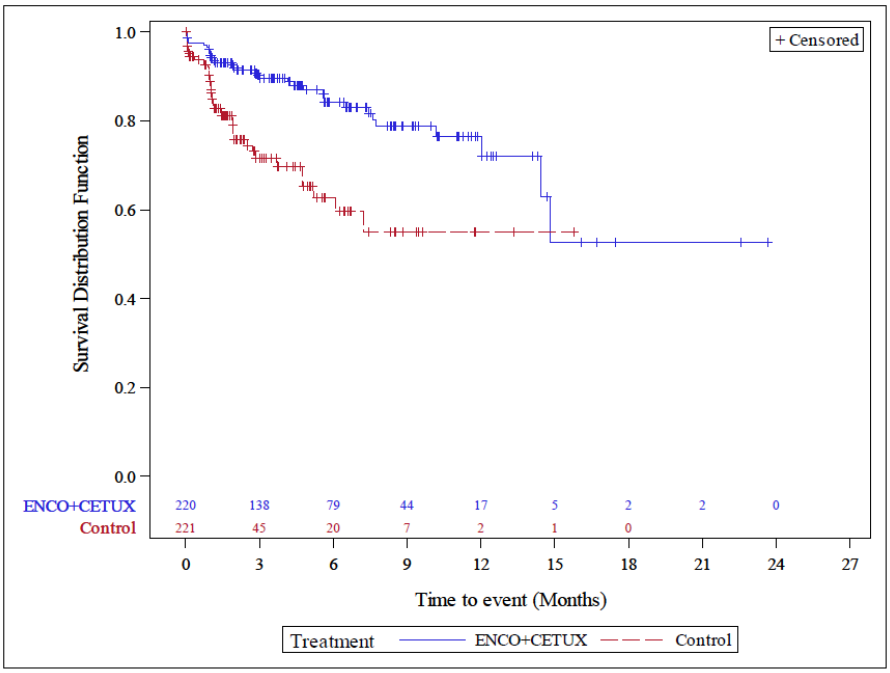


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

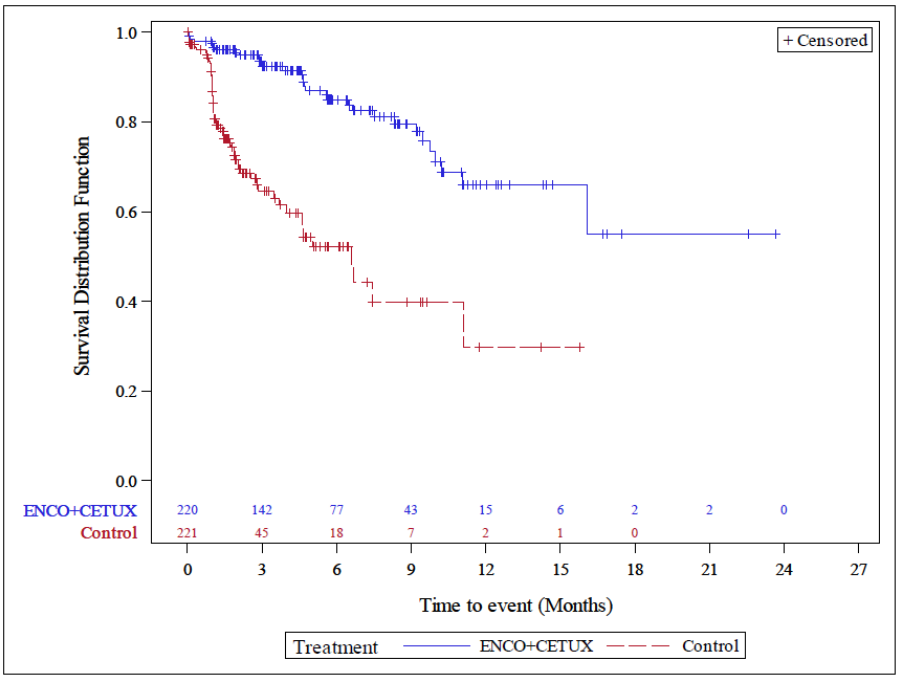


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

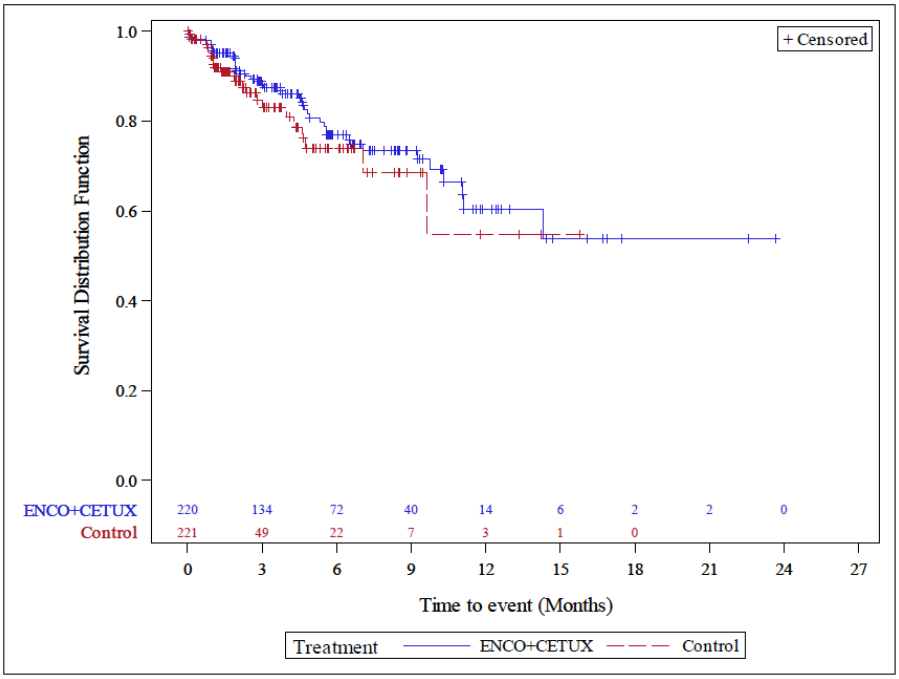


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für die finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

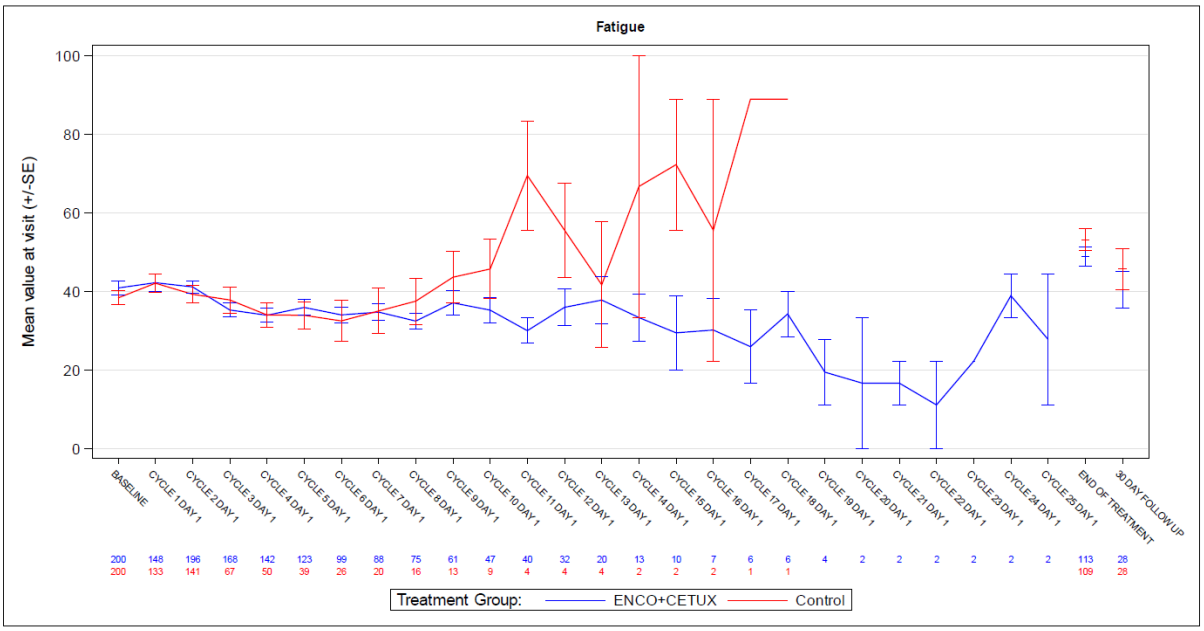


Abbildung 4-27: Deskriptiver Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

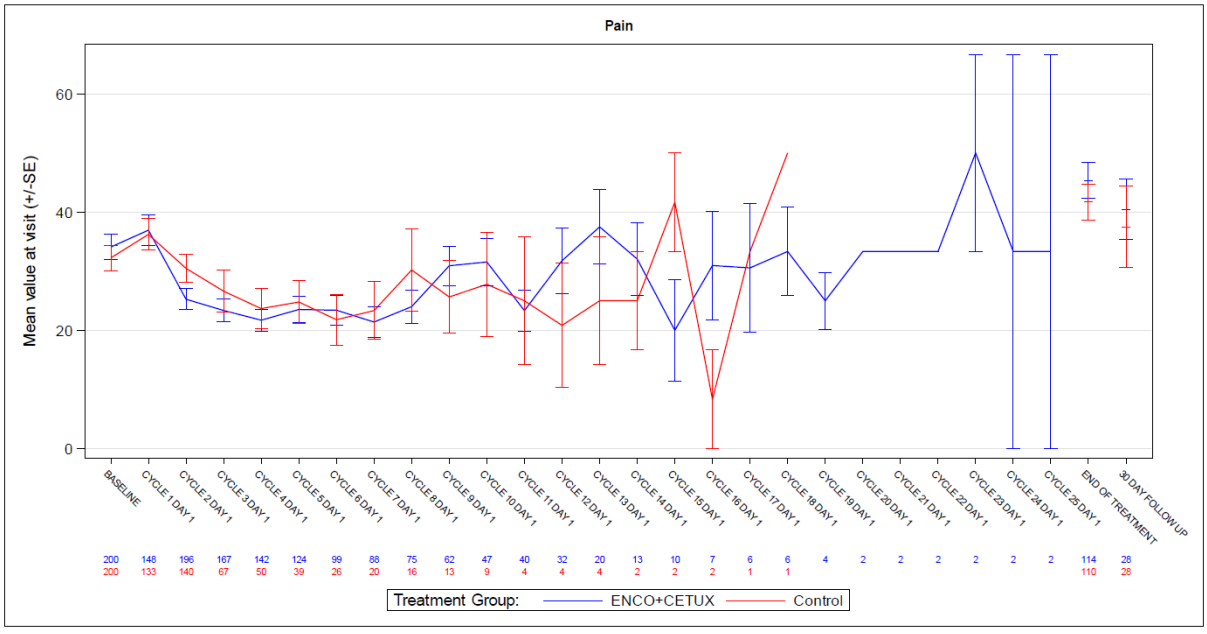


Abbildung 4-28: Deskriptiver Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

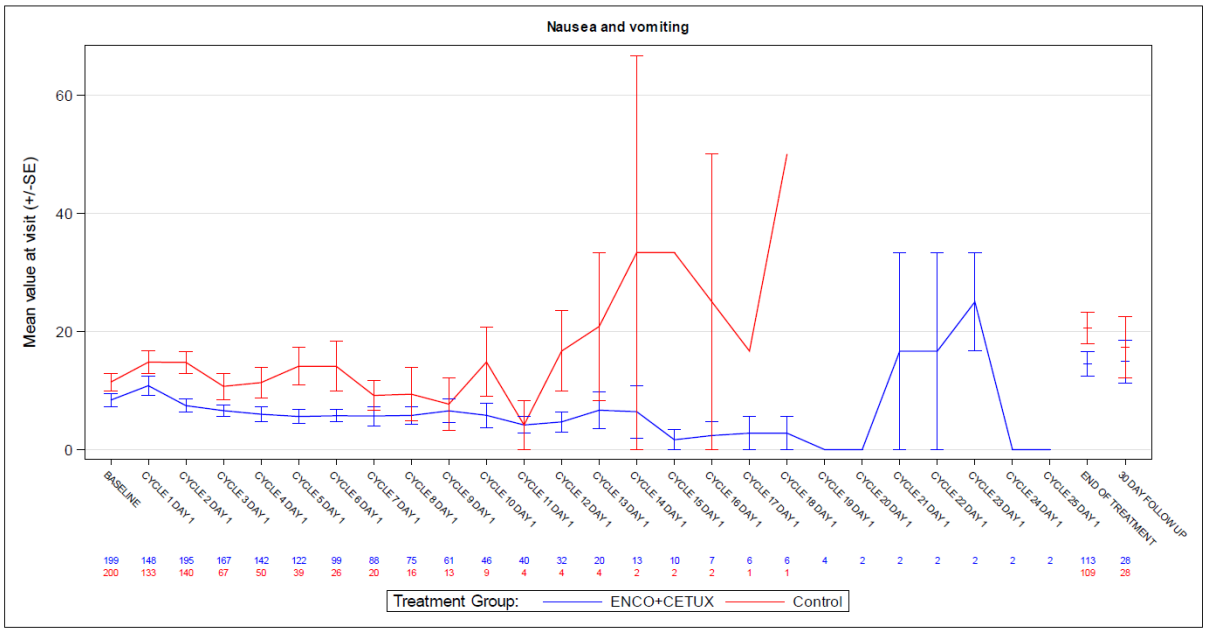


Abbildung 4-29: Deskriptiver Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

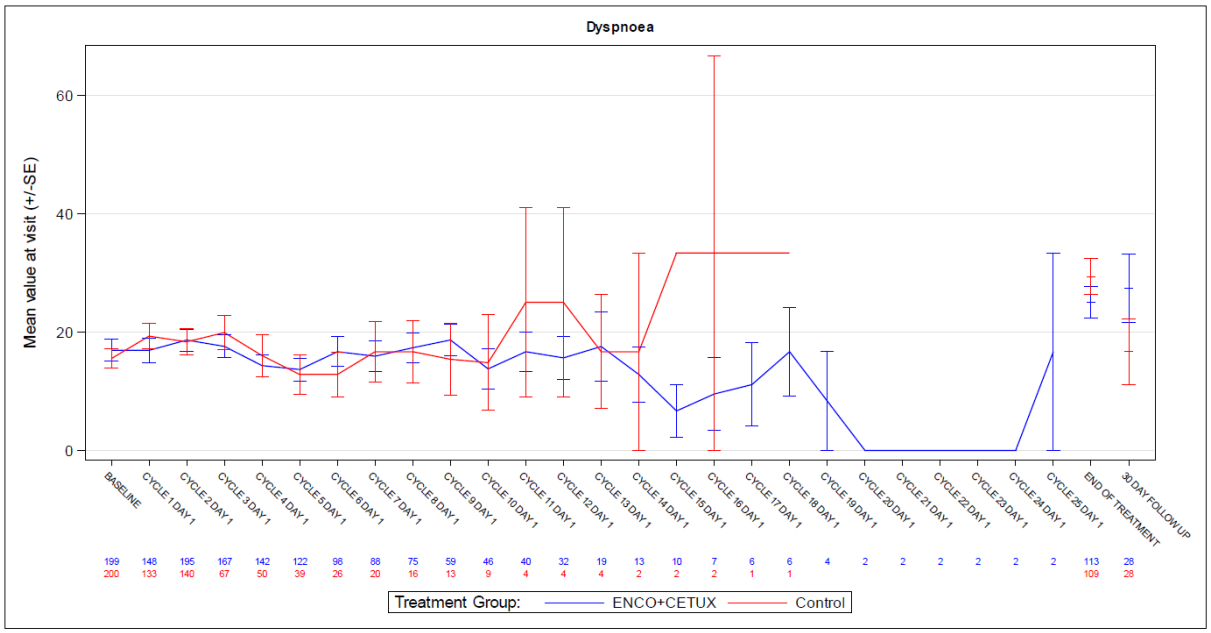


Abbildung 4-30: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Atemnot des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

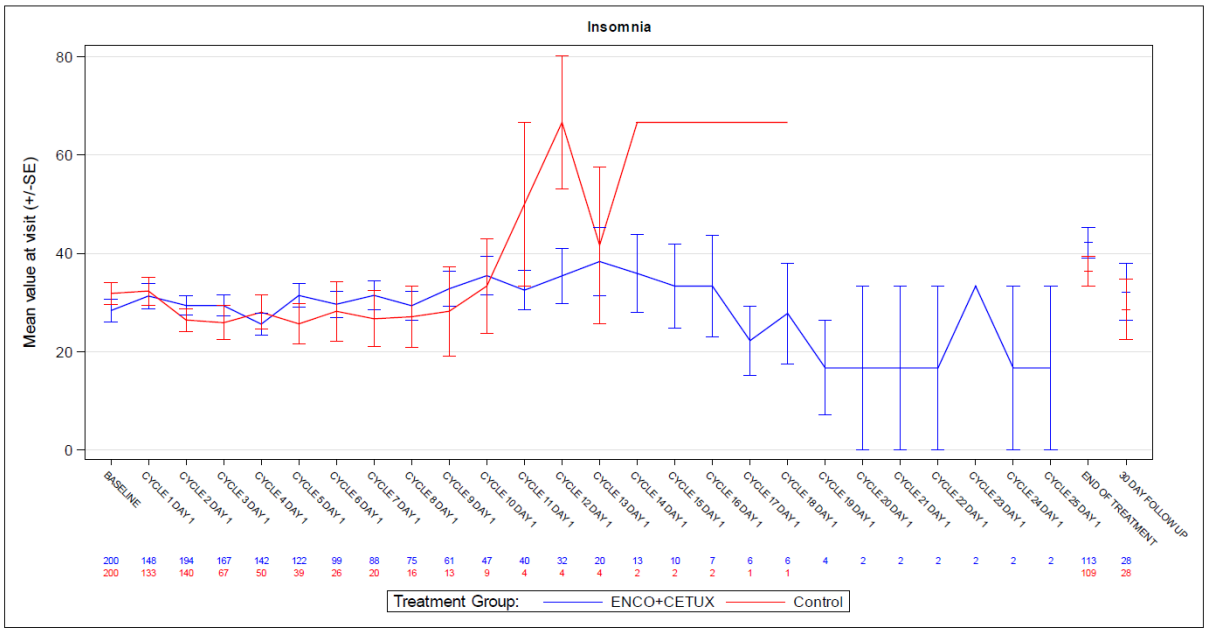


Abbildung 4-31: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

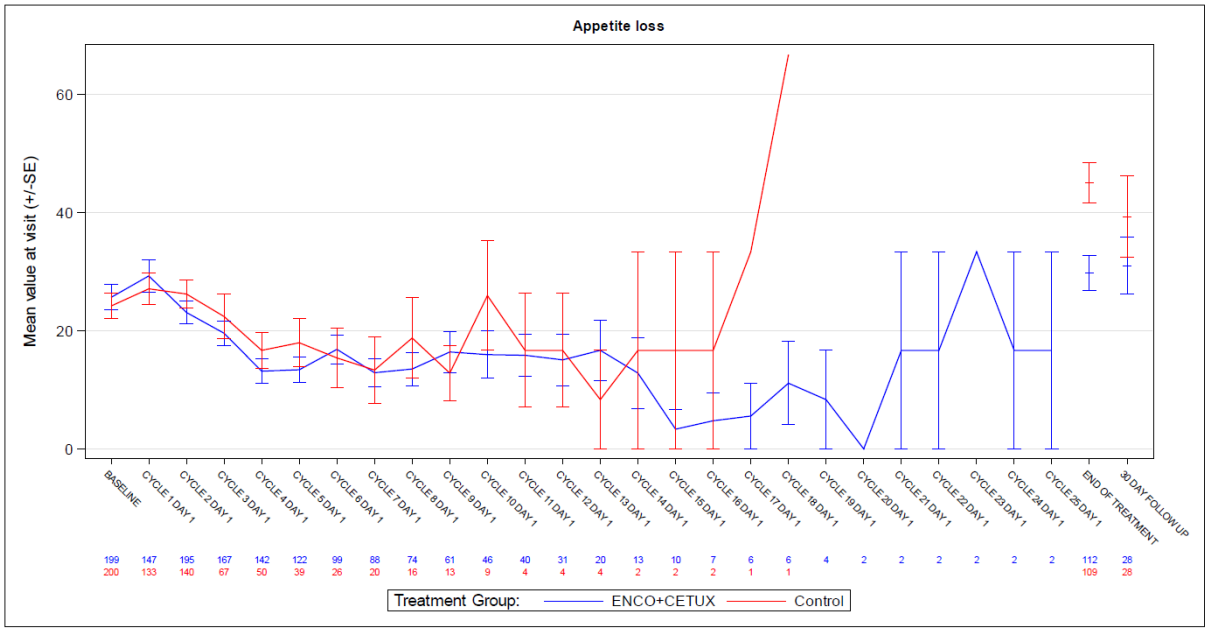


Abbildung 4-32: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

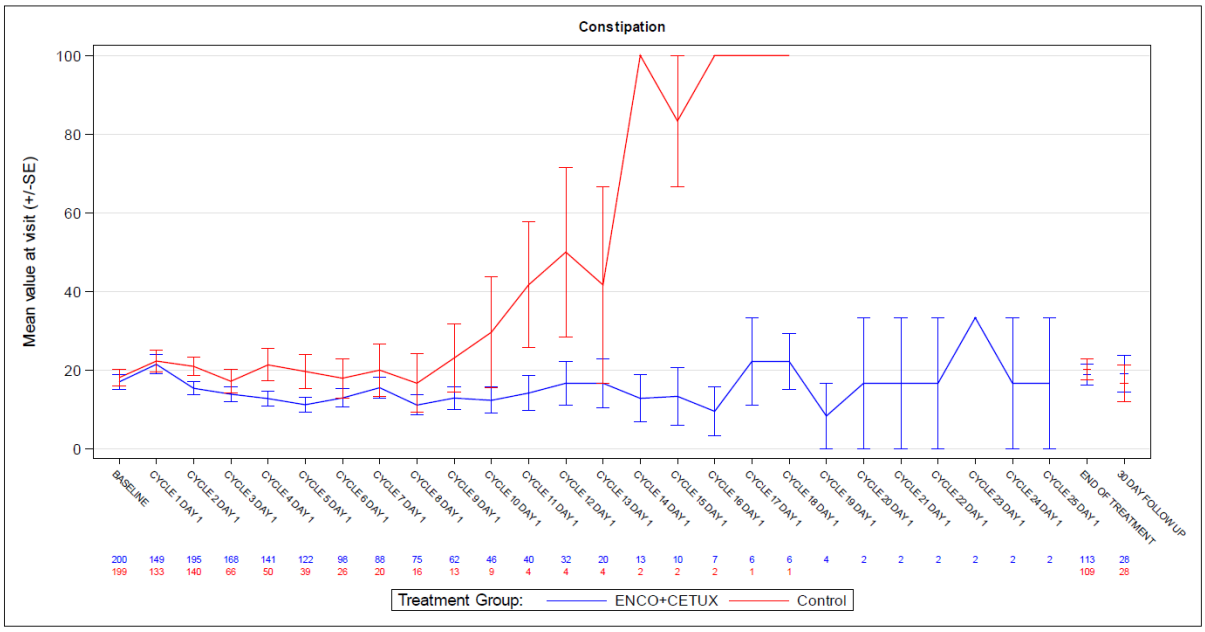


Abbildung 4-33: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

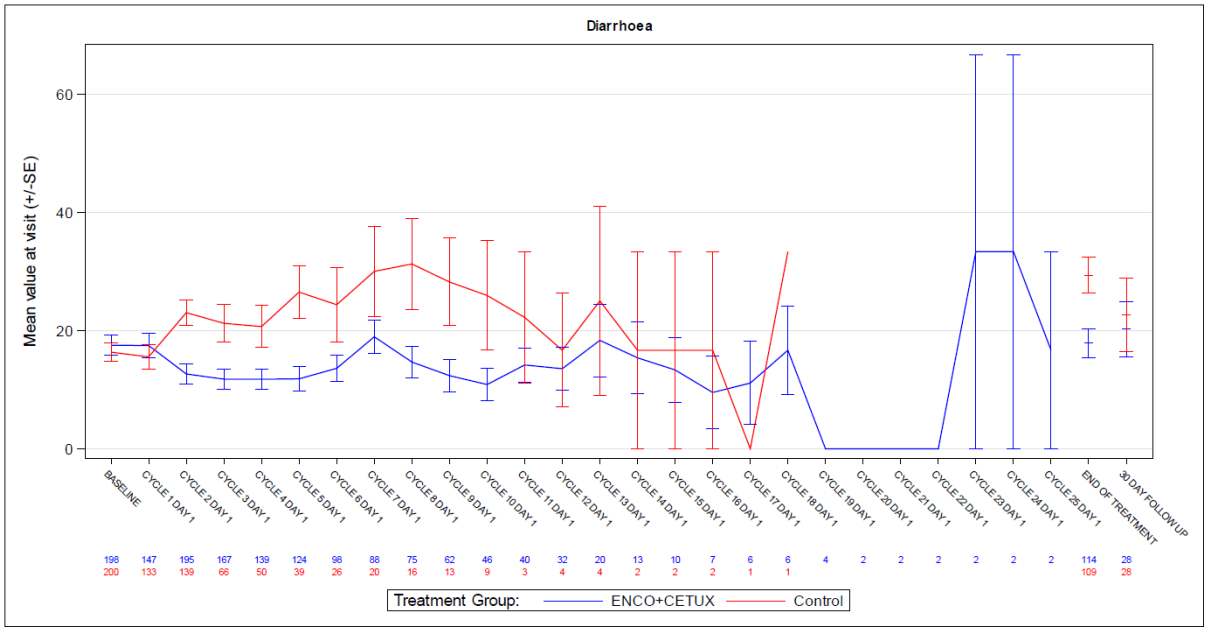


Abbildung 4-34: Deskriptiver Verlauf für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

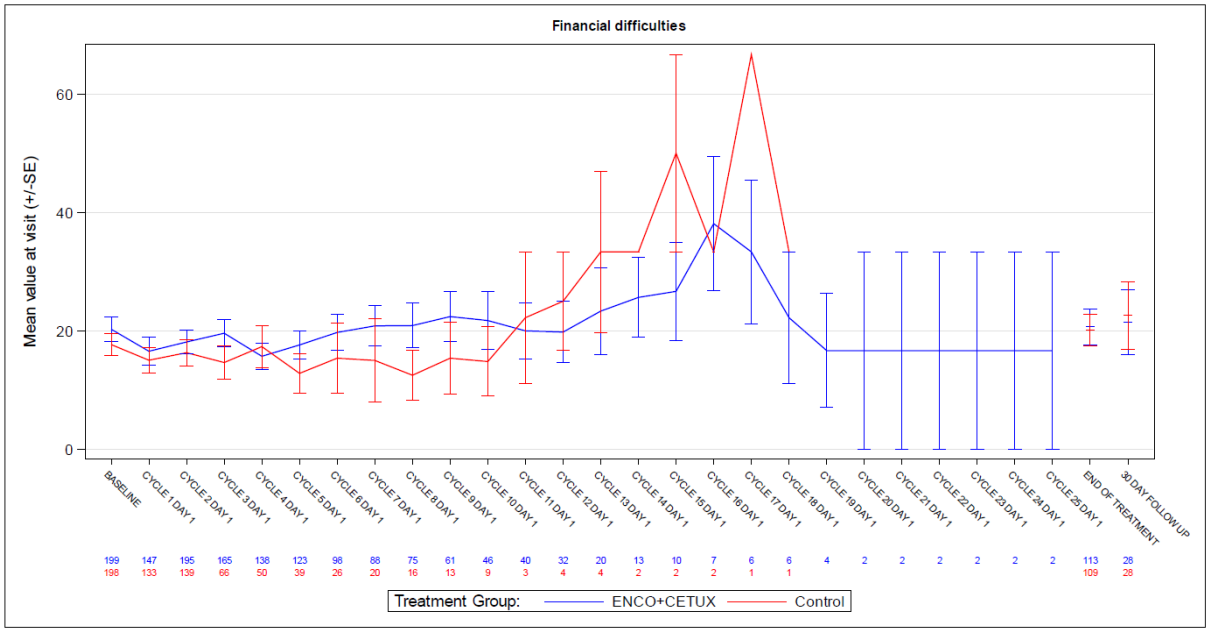


Abbildung 4-35: Deskriptiver Verlauf für die finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die Symptomskala **Fatigue** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,59]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,44 [0,33; 0,59]; p<0,0001).

Für die Symptomskala **Schmerz** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,53 [0,39; 0,73]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,52 [0,38; 0,71]; p<0,0001).

Für die Symptomskala **Übelkeit und Erbrechen** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,28; 0,62]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,42 [0,29; 0,63]; p<0,0001).

Für das Symptom **Atemnot** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,46 [0,32; 0,68]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,44 [0,30; 0,64]; p<0,0001).

Für das Symptom **Schlaflosigkeit** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR_{strat} [95%-KI]: 0,75 [0,51; 1,09]; p=0,1325). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,73 [0,50; 1,06]; p=0,0950).

Für das Symptom **Appetitlosigkeit** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,33 [0,23; 0,49]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,35 [0,24; 0,50]; p<0,0001).

Für das Symptom **Obstipation** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,38 [0,24; 0,61]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,37 [0,23; 0,60]; p<0,0001).

Für das Symptom **Diarrhoe** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,22 [0,14; 0,35]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,23 [0,15; 0,36]; p<0,0001).

Für die **finanzielle Belastung** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR_{strat} [95%-KI]: 0,74 [0,45; 1,24]; p=0,2494). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,76 [0,46; 1,25]; p=0,2799).

In der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Modell zeigt sich über alle Erhebungszeitpunkte hinweg für die Symptome Übelkeit und Erbrechen (LS-Mean [95%-KI]: -4,62 [-7,75; -1,48]; p=0,0041), Appetitlosigkeit (LS-Mean [95%-KI]: -6,72 [-12,07; -1,38]; p=0,0139) und Obstipation (LS-Mean [95%-KI]: -5,68 [-10,08; -1,28]; p=0,0117) jeweils ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von ENCO/CETUX. Für das Symptom Diarrhoe zeigt sich in der Auswertung über alle Erhebungszeitpunkte hinweg ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von ENCO/CETUX (LS-Mean [95%-KI]: -12,61 [-17,75; -7,47]; p<0,0001 bzw. Hedges`g [95%-KI]: -0,53 [-0,74; -0,31]).

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

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	Die Operationalisierung entspricht Abschnitt 4.3.1.3.1.8 in diesem Dokument (EORTC QLQ-C30 im Rahmen der Krankheitssymptomatik).
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 51 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
		n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a]** **$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus	MID 10 Punkte	81/220 (36,8)	9,2 [7,5; 11,3]	78/221 (35,3)	3,7 [2,8; 5,6]	**0,42 [0,30; 0,58]; <0,0001** **0,43 [0,31; 0,59]; <0,0001**
Körperliche Funktion	MID 10 Punkte	79/220 (35,9)	10,1 [7,6; 12,0]	87/221 (39,4)	3,7 [2,0; 4,4]	**0,43 [0,31; 0,59]; <0,0001** **0,42 [0,31; 0,58]; <0,0001**
Rollen-funktion	MID 10 Punkte	87/220 (39,5)	9,2 [6,6; 10,3]	89/221 (40,3)	3,3 [2,0; 4,7]	**0,44 [0,32; 0,60]; <0,0001** **0,43 [0,32; 0,59]; <0,0001**
Kognitive Funktion	MID 10 Punkte	71/220 (32,3)	10,8 [8,3; 13,9]	62/221 (28,1)	6,4 [3,5; NE]	**0,52 [0,36; 0,74]; 0,0003** **0,53 [0,38; 0,76]; 0,0004**
Emotionale Funktion	MID 10 Punkte	60/220 (27,3)	11,6 [9,3; 15,7]	58/221 (26,2)	5,6 [3,7; 9,6]	**0,42 [0,29; 0,62]; <0,0001** **0,43 [0,30; 0,63]; <0,0001**
Soziale Funktion	MID 10 Punkte	91/220 (41,4)	9,2 [6,6; 11,6]	72/221 (32,6)	4,1 [3,5; 6,3]	**0,57 [0,41; 0,79]; 0,0007** **0,57 [0,41; 0,78]; 0,0005**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden bereits in Tabelle 4-52 beschrieben.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs									
Globaler Gesundheitsstatus	Baseline	202	60,68 (21,28)	-	-	200	62,75 (21,82)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	149	60,23 (22,11)	133	-4,32 (16,27)	132	59,34 (21,75)	120	-3,40 (15,60)
	Zyklus 2 Tag 1	198	65,07 (18,74)	182	3,57 (18,48)	139	61,75 (22,47)	130	-1,60 (22,14)
	Zyklus 3 Tag 1	169	65,78 (19,61)	158	3,22 (19,50)	66	66,04 (21,84)	60	1,94 (23,79)
	Zyklus 4 Tag 1	139	68,17 (17,70)	130	3,85 (21,07)	50	66,83 (20,79)	47	3,19 (22,56)
	Zyklus 5 Tag 1	124	67,14 (19,14)	115	2,46 (21,49)	39	63,89 (24,28)	35	-3,10 (23,58)
	Zyklus 6 Tag 1	99	68,86 (18,00)	92	2,90 (21,38)	26	68,27 (21,22)	22	-3,41 (19,19)
	Zyklus 7 Tag 1	88	69,03 (16,57)	82	2,85 (20,00)	20	71,67 (20,66)	17	0,98 (15,83)
	Zyklus 8 Tag 1	75	69,56 (17,57)	72	2,08 (18,65)	16	67,71 (16,07)	13	-7,69 (26,89)
	Zyklus 9 Tag 1	62	64,65 (19,83)	60	-3,61 (22,31)	13	61,54 (19,41)	10	-9,17 (14,93)
	Zyklus 10 Tag 1	46	65,76 (19,10)	45	-2,41 (18,69)	9	70,37 (18,69)	8	-1,04 (19,13)
	Zyklus 11 Tag 1	41	70,33 (14,07)	41	0,81 (17,36)	3	61,11 (25,46)	3	11,11 (20,97)
	Zyklus 12 Tag 1	32	63,54 (19,49)	32	-3,13 (15,80)	4	60,42 (17,18)	4	0,00 (32,63)
	Zyklus 13 Tag 1	20	63,33 (21,86)	20	-1,25 (15,60)	4	77,08 (18,48)	4	16,67 (22,57)
	Zyklus 14 Tag 1	13	69,23 (13,34)	13	-4,49 (13,44)	2	54,17 (41,25)	2	16,67 (11,79)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 15 Tag 1	10	71,67 (17,21)	10	0,00 (14,16)	2	66,67 (23,57)	2	29,17 (29,46)
	Zyklus 16 Tag 1	7	60,71 (23,92)	7	-9,52 (16,27)	2	70,83 (17,68)	2	33,33 (35,36)
	Zyklus 17 Tag 1	6	70,83 (16,46)	6	2,78 (13,61)	1	50,00 (NE)	1	50,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	55,56 (16,39)	6	-12,50 (12,64)	1	33,33 (NE)	1	33,33 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	66,67 (13,61)	4	-10,42 (7,98)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	79,17 (5,89)	2	0,00 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	70,83 (5,89)	2	-8,33 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	79,17 (17,68)	2	0,00 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	70,83 (17,68)	2	-8,33 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	54,17 (17,68)	2	-25,00 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	62,50 (5,89)	2	-16,67 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	51,47 (23,89)	105	-12,78 (21,34)	109	46,79 (26,06)	101	-14,93 (27,44)
	30-Tage-Follow-up	28	56,55 (22,49)	25	-8,33 (17,01)	28	51,79 (26,48)	27	-20,06 (24,49)
Körperliche Funktion	Baseline	199	73,27 (20,66)	-	-	199	75,71 (20,48)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	71,15 (22,83)	130	-4,41 (15,50)	133	73,20 (21,90)	121	-2,79 (12,74)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 2 Tag 1	193	74,02 (20,27)	175	0,10 (15,65)	140	73,42 (22,85)	131	-3,27 (16,30)
	Zyklus 3 Tag 1	167	75,38 (19,58)	154	0,11 (17,22)	67	73,06 (23,67)	61	-3,25 (17,60)
	Zyklus 4 Tag 1	142	77,99 (18,12)	130	1,45 (17,00)	50	75,87 (22,85)	47	-1,28 (18,42)
	Zyklus 5 Tag 1	123	76,36 (19,32)	112	-0,48 (20,59)	39	75,77 (21,33)	35	-5,33 (12,40)
	Zyklus 6 Tag 1	99	77,05 (18,32)	90	-1,02 (20,15)	25	80,53 (19,43)	21	-3,17 (12,40)
	Zyklus 7 Tag 1	88	77,80 (18,07)	80	-0,25 (21,17)	20	78,25 (18,56)	17	-1,27 (11,11)
	Zyklus 8 Tag 1	75	76,04 (22,07)	70	-2,24 (22,23)	16	76,25 (18,85)	13	-6,67 (13,61)
	Zyklus 9 Tag 1	61	73,55 (23,73)	58	-5,52 (22,62)	13	72,82 (21,34)	10	-2,00 (17,23)
	Zyklus 10 Tag 1	47	74,11 (23,17)	46	-6,59 (17,73)	9	72,59 (23,67)	8	1,67 (14,14)
	Zyklus 11 Tag 1	40	76,50 (20,48)	40	-4,17 (18,72)	4	50,00 (17,64)	4	-11,67 (10,00)
	Zyklus 12 Tag 1	32	76,67 (21,69)	32	-4,58 (17,47)	4	58,33 (10,00)	4	-3,33 (8,61)
	Zyklus 13 Tag 1	20	73,33 (28,12)	20	-9,33 (20,79)	4	60,00 (18,86)	4	-1,67 (8,39)
	Zyklus 14 Tag 1	13	81,03 (15,83)	13	-10,77 (16,00)	2	56,67 (14,14)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 15 Tag 1	10	81,33 (27,18)	10	-7,33 (15,22)	2	56,67 (23,57)	2	0,00 (9,43)
	Zyklus 16 Tag 1	7	75,24 (32,14)	7	-10,48 (16,71)	2	60,00 (9,43)	2	3,33 (4,71)
	Zyklus 17 Tag 1	6	78,89 (25,44)	6	-5,56 (11,48)	1	40,00 (NE)	1	-6,67 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	70,00 (23,76)	6	-14,44 (15,44)	1	33,33 (NE)	1	-13,33 (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 19 Tag 1	4	78,33 (22,69)	4	-13,33 (18,86)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	93,33 (9,43)	2	-6,67 (9,43)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	93,33 (9,43)	2	-6,67 (9,43)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	93,33 (9,43)	2	-6,67 (9,43)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	90,00 (14,14)	2	-10,00 (14,14)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	86,67 (18,86)	2	-13,33 (18,86)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	60,00 (0,00)	2	-40,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	63,24 (24,63)	105	-11,98 (22,06)	109	62,42 (26,36)	101	-14,52 (20,96)
	30-Tage-Follow-up	28	67,62 (21,83)	25	-6,33 (20,25)	28	64,52 (23,10)	27	-17,53 (17,26)
Rollen-funktion	Baseline	201	68,16 (30,24)	-	-	200	72,83 (28,17)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	147	66,33 (29,61)	130	-5,90 (20,84)	133	66,92 (29,87)	121	-4,96 (21,91)
	Zyklus 2 Tag 1	196	69,98 (27,14)	179	0,84 (25,92)	139	67,63 (29,34)	131	-5,60 (22,32)
	Zyklus 3 Tag 1	169	71,20 (27,26)	157	2,65 (28,84)	66	72,98 (28,76)	60	-0,28 (25,40)
	Zyklus 4 Tag 1	142	75,70 (25,31)	132	3,41 (28,52)	50	73,67 (26,96)	47	-0,71 (26,00)
	Zyklus 5 Tag 1	123	72,76 (26,25)	114	0,73 (27,99)	39	73,08 (26,66)	35	-5,24 (26,44)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 6 Tag 1	99	73,06 (24,01)	92	-1,09 (31,04)	26	75,00 (33,08)	22	-7,58 (32,42)
	Zyklus 7 Tag 1	88	75,38 (23,29)	82	0,20 (28,27)	20	81,67 (20,87)	17	3,92 (17,21)
	Zyklus 8 Tag 1	75	75,11 (21,47)	72	0,69 (25,40)	16	72,92 (27,81)	13	-12,82 (21,68)
	Zyklus 9 Tag 1	61	68,85 (26,26)	59	-7,06 (30,67)	13	70,51 (29,78)	10	-10,00 (17,92)
	Zyklus 10 Tag 1	47	68,44 (24,88)	46	-9,78 (21,25)	9	72,22 (33,33)	8	-4,17 (7,72)
	Zyklus 11 Tag 1	41	71,14 (24,16)	41	-7,32 (23,88)	4	54,17 (36,96)	4	-8,33 (21,52)
	Zyklus 12 Tag 1	32	67,71 (31,09)	32	-11,46 (25,20)	4	58,33 (41,94)	4	-4,17 (8,33)
	Zyklus 13 Tag 1	20	64,17 (32,57)	20	-14,17 (28,75)	4	58,33 (41,94)	4	-4,17 (8,33)
	Zyklus 14 Tag 1	13	71,79 (24,89)	13	-8,97 (22,17)	2	41,67 (58,93)	2	0,00 (0,00)
	Zyklus 15 Tag 1	10	78,33 (27,27)	10	0,00 (17,57)	2	33,33 (47,14)	2	-8,33 (11,79)
	Zyklus 16 Tag 1	7	78,57 (24,93)	7	4,76 (15,85)	2	58,33 (58,93)	2	16,67 (0,00)
	Zyklus 17 Tag 1	6	72,22 (25,09)	6	-2,78 (12,55)	1	0,00 (NE)	1	0,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	66,67 (21,08)	6	-8,33 (13,94)	1	16,67 (NE)	1	16,67 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	79,17 (15,96)	4	-8,33 (16,67)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	75,00 (11,79)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	75,00 (11,79)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	75,00 (11,79)	2	-16,67 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 23 Tag 1	2	58,33 (11,79)	2	-33,33 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	16,67 (23,57)	2	-75,00 (35,36)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	33,33 (0,00)	2	-58,33 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	56,93 (31,63)	105	-15,71 (30,12)	109	53,98 (31,42)	101	-18,81 (32,29)
	30-Tage-Follow-up	28	55,95 (29,82)	25	-18,00 (30,02)	28	55,36 (34,86)	27	-27,78 (29,96)
Kognitive Funktion	Baseline	199	84,51 (19,57)	-	-	200	83,25 (19,16)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	81,53 (20,86)	130	-4,74 (14,56)	133	83,08 (19,99)	121	-0,28 (15,66)
	Zyklus 2 Tag 1	196	84,18 (18,62)	178	-0,56 (17,26)	139	83,81 (19,03)	130	-0,38 (19,63)
	Zyklus 3 Tag 1	166	83,53 (19,16)	154	0,00 (19,80)	66	83,33 (19,61)	60	-2,78 (19,93)
	Zyklus 4 Tag 1	139	82,25 (20,68)	128	-2,08 (21,23)	50	83,67 (19,19)	47	-2,13 (16,16)
	Zyklus 5 Tag 1	124	83,87 (20,04)	113	-0,15 (21,54)	39	85,04 (18,26)	35	-1,43 (18,24)
	Zyklus 6 Tag 1	99	82,49 (18,65)	90	-2,78 (21,24)	26	83,33 (19,44)	22	-3,03 (15,12)
	Zyklus 7 Tag 1	88	82,58 (17,67)	80	-2,08 (20,78)	20	85,00 (17,01)	17	2,94 (14,71)
	Zyklus 8 Tag 1	75	82,67 (20,77)	70	-1,90 (22,80)	16	80,21 (20,38)	13	-2,56 (27,93)
	Zyklus 9 Tag 1	62	83,60 (17,20)	59	0,28 (20,64)	13	78,21 (28,37)	10	-3,33 (15,32)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 10 Tag 1	46	81,16 (21,26)	45	-6,67 (19,91)	9	79,63 (26,06)	8	2,08 (13,91)
	Zyklus 11 Tag 1	41	84,96 (15,28)	41	-1,22 (15,98)	3	77,78 (25,46)	3	16,67 (28,87)
	Zyklus 12 Tag 1	31	84,41 (18,73)	31	-3,76 (14,73)	4	79,17 (20,97)	4	12,50 (25,00)
	Zyklus 13 Tag 1	20	83,33 (20,23)	20	-6,67 (15,67)	4	66,67 (19,25)	4	0,00 (40,82)
	Zyklus 14 Tag 1	13	89,74 (12,80)	13	-3,85 (13,87)	2	75,00 (35,36)	2	25,00 (35,36)
	Zyklus 15 Tag 1	10	88,33 (22,29)	10	-6,67 (11,65)	2	58,33 (11,79)	2	8,33 (58,93)
	Zyklus 16 Tag 1	7	76,19 (30,21)	7	-16,67 (19,25)	2	75,00 (35,36)	2	25,00 (35,36)
	Zyklus 17 Tag 1	6	77,78 (27,22)	6	-13,89 (16,39)	1	33,33 (NE)	1	33,33 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	80,56 (30,58)	6	-11,11 (25,09)	1	33,33 (NE)	1	33,33 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	95,83 (8,33)	4	-4,17 (8,33)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	100,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	100,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	100,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	100,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	100,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	100,00 (0,00)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	114	77,78 (22,58)	106	-7,70 (20,85)	109	76,61 (24,33)	101	-8,75 (23,05)
	30-Tage-Follow-up	28	81,55 (20,46)	25	-2,00 (21,15)	28	82,14 (20,75)	27	-5,56 (19,06)
Emotionale Funktion	Baseline	199	74,09 (21,72)	-	-	200	73,74 (22,96)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	74,21 (20,49)	130	-2,24 (15,71)	133	72,99 (23,73)	121	-0,94 (16,61)
	Zyklus 2 Tag 1	196	80,30 (19,28)	178	5,91 (17,05)	139	76,64 (21,95)	130	0,75 (18,45)
	Zyklus 3 Tag 1	166	80,22 (19,41)	154	5,12 (20,24)	66	79,38 (22,59)	60	1,39 (18,51)
	Zyklus 4 Tag 1	138	79,59 (20,06)	127	4,18 (19,69)	50	78,67 (23,82)	47	0,77 (19,18)
	Zyklus 5 Tag 1	123	79,90 (20,55)	112	4,61 (21,20)	39	80,56 (22,16)	35	3,17 (19,39)
	Zyklus 6 Tag 1	99	78,84 (20,24)	90	1,88 (23,57)	26	82,37 (23,96)	22	5,30 (22,50)
	Zyklus 7 Tag 1	88	79,23 (19,39)	80	3,37 (23,05)	20	82,92 (22,37)	17	8,33 (16,14)
	Zyklus 8 Tag 1	75	79,19 (19,34)	70	1,75 (22,09)	16	77,08 (24,25)	13	-3,85 (18,82)
	Zyklus 9 Tag 1	62	77,96 (21,66)	59	-0,14 (24,25)	13	71,79 (28,57)	10	-7,50 (19,42)
	Zyklus 10 Tag 1	46	80,80 (19,71)	45	0,00 (19,30)	9	75,00 (31,18)	8	-3,13 (22,69)
	Zyklus 11 Tag 1	40	81,04 (16,77)	40	2,29 (19,70)	3	47,22 (38,49)	3	-5,56 (45,90)
	Zyklus 12 Tag 1	31	76,08 (18,97)	31	-3,49 (18,73)	4	64,58 (23,94)	4	6,25 (22,95)
	Zyklus 13 Tag 1	20	73,75 (18,98)	20	-7,92 (16,33)	4	62,50 (38,79)	4	4,17 (36,32)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 14 Tag 1	13	75,64 (15,76)	13	-3,85 (16,53)	2	41,67 (35,36)	2	0,00 (23,57)
	Zyklus 15 Tag 1	10	76,67 (18,76)	10	-5,83 (17,59)	2	54,17 (5,89)	2	12,50 (64,82)
	Zyklus 16 Tag 1	7	70,24 (26,73)	7	-13,10 (25,39)	2	66,67 (11,79)	2	25,00 (47,14)
	Zyklus 17 Tag 1	6	70,83 (16,46)	6	-12,50 (18,82)	1	50,00 (NE)	1	50,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	69,44 (20,18)	6	-13,89 (26,18)	1	50,00 (NE)	1	50,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	72,92 (18,48)	4	-20,83 (14,43)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	83,33 (23,57)	2	-12,50 (17,68)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	83,33 (23,57)	2	-12,50 (17,68)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	83,33 (23,57)	2	-12,50 (17,68)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	79,17 (17,68)	2	-16,67 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	79,17 (17,68)	2	-16,67 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	83,33 (23,57)	2	-12,50 (17,68)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	114	65,72 (24,41)	106	-9,22 (20,40)	109	68,35 (26,40)	101	-8,06 (23,83)
	30-Tage-Follow-up	28	69,35 (25,56)	25	-4,33 (29,67)	28	70,24 (25,30)	27	-12,65 (22,33)
	Baseline	199	70,94 (27,06)	-	-	200	73,58 (24,97)	-	-

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
Soziale Funktion	Zyklus 1 Tag 1	147	68,93 (28,04)	129	-3,23 (22,92)	133	72,06 (27,03)	121	-3,58 (20,99)
	Zyklus 2 Tag 1	196	74,40 (24,71)	178	3,56 (25,97)	140	74,29 (25,55)	131	-1,27 (23,81)
	Zyklus 3 Tag 1	166	75,50 (23,90)	154	5,95 (26,24)	66	75,76 (27,76)	60	-1,67 (19,82)
	Zyklus 4 Tag 1	139	76,98 (23,26)	128	3,91 (26,58)	50	76,67 (29,16)	47	-0,35 (20,41)
	Zyklus 5 Tag 1	124	76,61 (23,66)	113	3,24 (26,62)	39	76,92 (24,37)	35	-3,81 (24,28)
	Zyklus 6 Tag 1	99	76,09 (24,42)	90	0,74 (29,45)	26	81,41 (25,09)	22	0,00 (25,72)
	Zyklus 7 Tag 1	88	78,03 (22,40)	80	3,75 (24,73)	20	81,67 (22,88)	17	3,92 (24,67)
	Zyklus 8 Tag 1	74	77,48 (23,15)	69	1,45 (26,16)	16	78,13 (25,62)	13	-12,82 (25,60)
	Zyklus 9 Tag 1	62	72,31 (26,13)	59	-3,39 (26,76)	13	78,21 (31,46)	10	-5,00 (36,89)
	Zyklus 10 Tag 1	46	70,65 (29,23)	45	-5,93 (26,63)	9	72,22 (35,36)	8	-10,42 (33,26)
	Zyklus 11 Tag 1	40	76,67 (20,25)	40	-0,42 (22,16)	3	44,44 (25,46)	3	-27,78 (38,49)
	Zyklus 12 Tag 1	32	68,23 (27,88)	32	-8,33 (24,68)	4	75,00 (21,52)	4	-4,17 (28,46)
	Zyklus 13 Tag 1	20	75,83 (22,60)	20	0,00 (31,53)	4	58,33 (28,87)	4	-20,83 (25,00)
	Zyklus 14 Tag 1	13	71,79 (23,94)	13	-5,13 (34,28)	2	50,00 (23,57)	2	-33,33 (0,00)
	Zyklus 15 Tag 1	10	75,00 (28,60)	10	-5,00 (23,64)	2	50,00 (23,57)	2	-33,33 (0,00)
	Zyklus 16 Tag 1	7	61,90 (20,89)	7	-16,67 (21,52)	2	58,33 (11,79)	2	-25,00 (11,79)
	Zyklus 17 Tag 1	6	63,89 (26,70)	6	-13,89 (19,48)	1	16,67 (NE)	1	-50,00 (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 18 Tag 1	6	75,00 (25,28)	6	-2,78 (38,61)	1	16,67 (NE)	1	-50,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	79,17 (31,55)	4	-8,33 (16,67)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	75,00 (11,79)	2	-16,67 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	75,00 (11,79)	2	-16,67 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	75,00 (11,79)	2	-16,67 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	75,00 (11,79)	2	-16,67 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	50,00 (23,57)	2	-41,67 (11,79)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	58,33 (35,36)	2	-33,33 (23,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	114	61,55 (30,01)	106	-11,95 (32,02)	109	61,93 (30,52)	101	-14,36 (29,82)
	30-Tage-Follow-up	28	60,12 (30,20)	25	-14,00 (38,99)	28	69,05 (32,30)	27	-15,43 (27,71)

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Sd: Standardabweichung

Tabelle 4-59: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus	Zyklus 1 Tag 1	-	2,13 [0,12; 4,14]	-	-2,33 [-4,73; 0,06]	4,46 [1,33; 7,59]; 0,0053
	Zyklus 2 Tag 1	-	1,98 [0,08; 3,88]	-	-2,35 [-4,55; -0,15]	4,33 [1,42; 7,24]; 0,0036
	Zyklus 3 Tag 1	-	1,83 [-0,02; 3,68]	-	-2,37 [-4,62; -0,12]	4,20 [1,29; 7,11]; 0,0049
	Zyklus 4 Tag 1	-	1,68 [-0,19; 3,55]	-	-2,39 [-4,92; 0,14]	4,07 [0,92; 7,22]; 0,0115
	Zyklus 5 Tag 1	-	1,53 [-0,43; 3,50]	-	-2,41 [-5,39; 0,58]	3,94 [0,37; 7,51]; 0,0308
	Zyklus 6 Tag 1	-	1,38 [-0,74; 3,50]	-	-2,43 [-5,96; 1,11]	3,81 [-0,32; 7,93]; 0,0700
	Zyklus 7 Tag 1	-	1,23 [-1,09; 3,55]	-	-2,44 [-6,60; 1,72]	3,68 [-1,08; 8,44]; 0,1288
	Zyklus 8 Tag 1	-	1,08 [-1,48; 3,64]	-	-2,46 [-7,28; 2,36]	3,55 [-1,91; 9,00]; 0,2000
	Zyklus 9 Tag 1	-	0,93 [-1,89; 3,76]	-	-2,48 [-7,98; 3,02]	3,41 [-2,77; 9,60]; 0,2754
	Zyklus 10 Tag 1	-	0,78 [-2,33; 3,90]	-	-2,50 [-8,70; 3,70]	3,28 [-3,65; 10,22]; 0,3491
	Zyklus 11 Tag 1	-	0,63 [-2,78; 4,05]	-	-2,52 [-9,43; 4,39]	3,15 [-4,55; 10,86]; 0,4180
	Zyklus 12 Tag 1	-	0,49 [-3,25; 4,22]	-	-2,54 [-10,17; 5,09]	3,02 [-5,47; 11,51]; 0,4807
	Zyklus 13 Tag 1	-	0,34 [-3,72; 4,39]	-	-2,56 [-10,91; 5,80]	2,89 [-6,39; 12,18]; 0,5370
	Zyklus 14 Tag 1	-	0,19 [-4,20; 4,57]	-	-2,57 [-11,66; 6,51]	2,76 [-7,32; 12,85]; 0,5872

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	0,04 [-4,69; 4,76]	-	-2,59 [-12,41; 7,22]	2,63 [-8,26; 13,52]; 0,6319
	Zyklus 16 Tag 1	-	-0,11 [-5,18; 4,95]	-	-2,61 [-13,16; 7,94]	2,50 [-9,20; 14,20]; 0,6717
	Zyklus 17 Tag 1	-	-0,26 [-5,67; 5,14]	-	-2,63 [-13,92; 8,66]	2,37 [-10,15; 14,88]; 0,7073
	Zyklus 18 Tag 1	-	-0,41 [-6,16; 5,34]	-	-2,65 [-14,68; 9,38]	2,24 [-11,09; 15,57]; 0,7391
	Zyklus 19 Tag 1	-	-0,56 [-6,66; 5,54]	-	-2,67 [-15,44; 10,11]	2,11 [-12,05; 16,26]; 0,7676
	Zyklus 20 Tag 1	-	-0,71 [-7,16; 5,74]	-	-2,69 [-16,20; 10,83]	1,98 [-13,00; 16,95]; 0,7933
	Zyklus 21 Tag 1	-	-0,86 [-7,67; 5,95]	-	-2,70 [-16,96; 11,55]	1,84 [-13,95; 17,64]; 0,8166
	Zyklus 22 Tag 1	-	-1,01 [-8,17; 6,15]	-	-2,72 [-17,73; 12,28]	1,71 [-14,91; 18,33]; 0,8377
	Zyklus 23 Tag 1	-	-1,16 [-8,68; 6,36]	-	-2,74 [-18,49; 13,01]	1,58 [-15,86; 19,03]; 0,8570
	Zyklus 24 Tag 1	-	-1,31 [-9,18; 6,57]	-	-2,76 [-19,26; 13,73]	1,45 [-16,82; 19,73]; 0,8746
	Zyklus 25 Tag 1	-	-1,46 [-9,69; 6,77]	-	-2,78 [-20,02; 14,46]	1,32 [-17,78; 20,42]; 0,8907
	Zyklus 26 Tag 1	-	-1,61 [-10,20; 6,98]	-	-2,80 [-20,79; 15,19]	1,19 [-18,74; 21,12]; 0,9055
	Zyklus 27 Tag 1	-	-1,76 [-10,71; 7,19]	-	-2,82 [-21,55; 15,92]	1,06 [-19,70; 21,82]; 0,9192
	Gesamt	193	0,29 [-1,70; 2,29]	166	-3,62 [-6,69; -0,55]	**3,92 [0,26; 7,57]; 0,0360** 0,23 [0,02; 0,44]
Körperliche Funktion	Zyklus 1 Tag 1	-	-0,42 [-2,28; 1,44]	-	-3,29 [-5,45; -1,14]	2,87 [0,03; 5,72]; 0,0479
	Zyklus 2 Tag 1	-	-0,81 [-2,63; 1,02]	-	-3,68 [-5,73; -1,62]	2,87 [0,12; 5,62]; 0,0405

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 3 Tag 1	-	-1,19 [-3,07; 0,68]	-	-4,06 [-6,30; -1,82]	2,87 [-0,05; 5,79]; 0,0544
	Zyklus 4 Tag 1	-	-1,58 [-3,59; 0,43]	-	-4,45 [-7,11; -1,79]	2,87 [-0,47; 6,20]; 0,0917
	Zyklus 5 Tag 1	-	-1,97 [-4,18; 0,24]	-	-4,83 [-8,06; -1,61]	2,86 [-1,04; 6,77]; 0,1501
	Zyklus 6 Tag 1	-	-2,36 [-4,82; 0,10]	-	-5,22 [-9,09; -1,35]	2,86 [-1,72; 7,45]; 0,2197
	Zyklus 7 Tag 1	-	-2,74 [-5,49; 0,01]	-	-5,60 [-10,17; -1,04]	2,86 [-2,47; 8,19]; 0,2904
	Zyklus 8 Tag 1	-	-3,13 [-6,20; -0,06]	-	-5,99 [-11,27; -0,71]	2,86 [-3,25; 8,97]; 0,3564
	Zyklus 9 Tag 1	-	-3,52 [-6,92; -0,12]	-	-6,37 [-12,40; -0,35]	2,86 [-4,06; 9,77]; 0,4153
	Zyklus 10 Tag 1	-	-3,91 [-7,66; -0,15]	-	-6,76 [-13,53; 0,01]	2,85 [-4,89; 10,60]; 0,4669
	Zyklus 11 Tag 1	-	-4,29 [-8,41; -0,18]	-	-7,15 [-14,68; 0,39]	2,85 [-5,73; 11,43]; 0,5116
	Zyklus 12 Tag 1	-	-4,68 [-9,16; -0,20]	-	-7,53 [-15,83; 0,76]	2,85 [-6,58; 12,28]; 0,5505
	Zyklus 13 Tag 1	-	-5,07 [-9,93; -0,21]	-	-7,92 [-16,98; 1,15]	2,85 [-7,44; 13,13]; 0,5843
	Zyklus 14 Tag 1	-	-5,45 [-10,69; -0,22]	-	-8,30 [-18,14; 1,54]	2,85 [-8,30; 13,99]; 0,6138
	Zyklus 15 Tag 1	-	-5,84 [-11,46; -0,22]	-	-8,69 [-19,30; 1,93]	2,84 [-9,17; 14,86]; 0,6397
	Zyklus 16 Tag 1	-	-6,23 [-12,24; -0,22]	-	-9,07 [-20,46; 2,32]	2,84 [-10,04; 15,72]; 0,6627
	Zyklus 17 Tag 1	-	-6,62 [-13,02; -0,22]	-	-9,46 [-21,63; 2,72]	2,84 [-10,91; 16,59]; 0,6830
	Zyklus 18 Tag 1	-	-7,00 [-13,79; -0,21]	-	-9,84 [-22,80; 3,11]	2,84 [-11,79; 17,46]; 0,7012

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 19 Tag 1	-	-7,39 [-14,58; -0,21]	-	-10,23 [-23,96; 3,51]	2,84 [-12,66; 18,34]; 0,7175
	Zyklus 20 Tag 1	-	-7,78 [-15,36; -0,20]	-	-10,61 [-25,13; 3,91]	2,83 [-13,54; 19,21]; 0,7322
	Zyklus 21 Tag 1	-	-8,17 [-16,14; -0,19]	-	-11,00 [-26,30; 4,31]	2,83 [-14,42; 20,09]; 0,7455
	Zyklus 22 Tag 1	-	-8,55 [-16,93; -0,18]	-	-11,38 [-27,47; 4,71]	2,83 [-15,31; 20,97]; 0,7576
	Zyklus 23 Tag 1	-	-8,94 [-17,71; -0,17]	-	-11,77 [-28,64; 5,11]	2,83 [-16,19; 21,85]; 0,7686
	Zyklus 24 Tag 1	-	-9,33 [-18,50; -0,16]	-	-12,15 [-29,82; 5,51]	2,83 [-17,07; 22,72]; 0,7787
	Zyklus 25 Tag 1	-	-9,71 [-19,28; -0,15]	-	-12,54 [-30,99; 5,91]	2,82 [-17,96; 23,61]; 0,7880
	Zyklus 26 Tag 1	-	-10,10 [-20,07; -0,13]	-	-12,93 [-32,16; 6,31]	2,82 [-18,84; 24,49]; 0,7966
	Zyklus 27 Tag 1	-	-10,49 [-20,86; -0,12]	-	-13,31 [-33,33; 6,71]	2,82 [-19,73; 25,37]; 0,8045
	Gesamt	189	-2,59 [-4,85; -0,33]	167	-5,46 [-8,80; -2,12]	2,86 [-1,16; 6,89]; 0,1624
Rollen-funktion	Zyklus 1 Tag 1	-	0,10 [-2,70; 2,89]	-	-4,90 [-8,17; -1,64]	5,00 [0,70; 9,30]; 0,0228
	Zyklus 2 Tag 1	-	-0,29 [-2,91; 2,33]	-	-5,03 [-8,03; -2,04]	4,74 [0,76; 8,72]; 0,0197
	Zyklus 3 Tag 1	-	-0,68 [-3,22; 1,86]	-	-5,16 [-8,21; -2,11]	4,49 [0,51; 8,46]; 0,0270
	Zyklus 4 Tag 1	-	-1,07 [-3,62; 1,49]	-	-5,29 [-8,72; -1,87]	4,23 [-0,05; 8,50]; 0,0525
	Zyklus 5 Tag 1	-	-1,45 [-4,12; 1,22]	-	-5,42 [-9,45; -1,40]	3,97 [-0,86; 8,80]; 0,1067
	Zyklus 6 Tag 1	-	-1,84 [-4,71; 1,03]	-	-5,55 [-10,33; -0,78]	3,71 [-1,86; 9,29]; 0,1899

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 7 Tag 1	-	-2,23 [-5,37; 0,92]	-	-5,69 [-11,30; -0,07]	3,46 [-2,97; 9,89]; 0,2895
	Zyklus 8 Tag 1	-	-2,62 [-6,08; 0,85]	-	-5,82 [-12,32; 0,69]	3,20 [-4,17; 10,57]; 0,3913
	Zyklus 9 Tag 1	-	-3,00 [-6,84; 0,83]	-	-5,95 [-13,37; 1,48]	2,94 [-5,41; 11,30]; 0,4864
	Zyklus 10 Tag 1	-	-3,39 [-7,62; 0,84]	-	-6,08 [-14,45; 2,29]	2,69 [-6,69; 12,07]; 0,5710
	Zyklus 11 Tag 1	-	-3,78 [-8,43; 0,87]	-	-6,21 [-15,54; 3,13]	2,43 [-8,00; 12,86]; 0,6446
	Zyklus 12 Tag 1	-	-4,17 [-9,25; 0,92]	-	-6,34 [-16,64; 3,97]	2,17 [-9,32; 13,66]; 0,7081
	Zyklus 13 Tag 1	-	-4,55 [-10,09; 0,98]	-	-6,47 [-17,76; 4,82]	1,91 [-10,65; 14,48]; 0,7627
	Zyklus 14 Tag 1	-	-4,94 [-10,93; 1,05]	-	-6,60 [-18,87; 5,67]	1,66 [-12,00; 15,31]; 0,8099
	Zyklus 15 Tag 1	-	-5,33 [-11,79; 1,13]	-	-6,73 [-20,00; 6,54]	1,40 [-13,35; 16,15]; 0,8507
	Zyklus 16 Tag 1	-	-5,72 [-12,64; 1,21]	-	-6,86 [-21,12; 7,40]	1,14 [-14,71; 17,00]; 0,8863
	Zyklus 17 Tag 1	-	-6,10 [-13,51; 1,30]	-	-6,99 [-22,25; 8,27]	0,89 [-16,07; 17,85]; 0,9174
	Zyklus 18 Tag 1	-	-6,49 [-14,38; 1,39]	-	-7,12 [-23,38; 9,14]	0,63 [-17,44; 18,70]; 0,9449
	Zyklus 19 Tag 1	-	-6,88 [-15,25; 1,49]	-	-7,25 [-24,52; 10,02]	0,37 [-18,81; 19,56]; 0,9693
	Zyklus 20 Tag 1	-	-7,27 [-16,12; 1,59]	-	-7,38 [-25,66; 10,89]	0,12 [-20,19; 20,42]; 0,9910
	Zyklus 21 Tag 1	-	-7,65 [-17,00; 1,69]	-	-7,51 [-26,79; 11,77]	-0,14 [-21,56; 21,28]; 0,9896
	Zyklus 22 Tag 1	-	-8,04 [-17,88; 1,79]	-	-7,64 [-27,93; 12,65]	-0,40 [-22,94; 22,14]; 0,9720

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 23 Tag 1	-	-8,43 [-18,76; 1,90]	-	-7,77 [-29,07; 13,52]	-0,66 [-24,32; 23,01]; 0,9562
	Zyklus 24 Tag 1	-	-8,82 [-19,64; 2,01]	-	-7,90 [-30,21; 14,40]	-0,91 [-25,70; 23,88]; 0,9418
	Zyklus 25 Tag 1	-	-9,20 [-20,52; 2,11]	-	-8,03 [-31,35; 15,29]	-1,17 [-27,08; 24,74]; 0,9287
	Zyklus 26 Tag 1	-	-9,59 [-21,41; 2,22]	-	-8,17 [-32,50; 16,17]	-1,43 [-28,47; 25,61]; 0,9167
	Zyklus 27 Tag 1	-	-9,98 [-22,29; 2,33]	-	-8,30 [-33,64; 17,05]	-1,68 [-29,85; 26,48]; 0,9056
	Gesamt	191	-2,42 [-5,13; 0,29]	167	-6,35 [-10,50; -2,19]	3,92 [-1,03; 8,88]; 0,1202
Kognitive Funktion	Zyklus 1 Tag 1	-	-1,48 [-3,40; 0,45]	-	-1,03 [-3,28; 1,21]	-0,44 [-3,40; 2,52]; 0,7690
	Zyklus 2 Tag 1	-	-1,52 [-3,40; 0,35]	-	-1,33 [-3,47; 0,81]	-0,19 [-3,04; 2,66]; 0,8959
	Zyklus 3 Tag 1	-	-1,57 [-3,47; 0,32]	-	-1,64 [-3,89; 0,62]	0,06 [-2,88; 3,01]; 0,9666
	Zyklus 4 Tag 1	-	-1,62 [-3,59; 0,34]	-	-1,94 [-4,50; 0,62]	0,32 [-2,91; 3,54]; 0,8478
	Zyklus 5 Tag 1	-	-1,67 [-3,76; 0,42]	-	-2,24 [-5,24; 0,77]	0,57 [-3,09; 4,23]; 0,7602
	Zyklus 6 Tag 1	-	-1,72 [-3,98; 0,54]	-	-2,54 [-6,08; 1,00]	0,82 [-3,38; 5,02]; 0,7001
	Zyklus 7 Tag 1	-	-1,77 [-4,23; 0,69]	-	-2,84 [-6,96; 1,28]	1,07 [-3,73; 5,87]; 0,6593
	Zyklus 8 Tag 1	-	-1,82 [-4,51; 0,88]	-	-3,14 [-7,88; 1,60]	1,32 [-4,13; 6,78]; 0,6311
	Zyklus 9 Tag 1	-	-1,87 [-4,81; 1,08]	-	-3,44 [-8,83; 1,94]	1,58 [-4,56; 7,71]; 0,6111
	Zyklus 10 Tag 1	-	-1,92 [-5,13; 1,30]	-	-3,75 [-9,78; 2,29]	1,83 [-5,01; 8,67]; 0,5965

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 11 Tag 1	-	-1,96 [-5,46; 1,53]	-	-4,05 [-10,75; 2,66]	2,08 [-5,48; 9,64]; 0,5855
	Zyklus 12 Tag 1	-	-2,01 [-5,80; 1,78]	-	-4,35 [-11,72; 3,03]	2,33 [-5,96; 10,63]; 0,5770
	Zyklus 13 Tag 1	-	-2,06 [-6,15; 2,03]	-	-4,65 [-12,70; 3,41]	2,59 [-6,45; 11,62]; 0,5703
	Zyklus 14 Tag 1	-	-2,11 [-6,50; 2,28]	-	-4,95 [-13,69; 3,79]	2,84 [-6,94; 12,62]; 0,5649
	Zyklus 15 Tag 1	-	-2,16 [-6,86; 2,54]	-	-5,25 [-14,68; 4,17]	3,09 [-7,44; 13,62]; 0,5605
	Zyklus 16 Tag 1	-	-2,21 [-7,23; 2,81]	-	-5,55 [-15,67; 4,56]	3,34 [-7,94; 14,63]; 0,5569
	Zyklus 17 Tag 1	-	-2,26 [-7,59; 3,07]	-	-5,85 [-16,66; 4,95]	3,60 [-8,45; 15,64]; 0,5538
	Zyklus 18 Tag 1	-	-2,31 [-7,96; 3,34]	-	-6,16 [-17,65; 5,34]	3,85 [-8,96; 16,66]; 0,5512
	Zyklus 19 Tag 1	-	-2,36 [-8,33; 3,62]	-	-6,46 [-18,65; 5,73]	4,10 [-9,47; 17,68]; 0,5489
	Zyklus 20 Tag 1	-	-2,40 [-8,70; 3,89]	-	-6,76 [-19,64; 6,13]	4,35 [-9,99; 18,69]; 0,5470
	Zyklus 21 Tag 1	-	-2,45 [-9,08; 4,17]	-	-7,06 [-20,64; 6,52]	4,61 [-10,50; 19,72]; 0,5453
	Zyklus 22 Tag 1	-	-2,50 [-9,45; 4,45]	-	-7,36 [-21,64; 6,92]	4,86 [-11,02; 20,74]; 0,5438
	Zyklus 23 Tag 1	-	-2,55 [-9,83; 4,72]	-	-7,66 [-22,64; 7,32]	5,11 [-11,54; 21,76]; 0,5425
	Zyklus 24 Tag 1	-	-2,60 [-10,20; 5,00]	-	-7,96 [-23,64; 7,71]	5,36 [-12,06; 22,79]; 0,5413
	Zyklus 25 Tag 1	-	-2,65 [-10,58; 5,28]	-	-8,26 [-24,64; 8,11]	5,61 [-12,58; 23,81]; 0,5402
	Zyklus 26 Tag 1	-	-2,70 [-10,96; 5,57]	-	-8,57 [-25,64; 8,51]	5,87 [-13,10; 24,84]; 0,5393

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 27 Tag 1	-	-2,75 [-11,34; 5,85]	-	-8,87 [-26,64; 8,91]	6,12 [-13,62; 25,86]; 0,5384
	Gesamt	190	-1,93 [-4,05; 0,19]	167	-2,54 [-5,64; 0,55]	0,61 [-3,14; 4,36]; 0,7477
Emotionale Funktion	Zyklus 1 Tag 1	-	3,51 [1,54; 5,47]	-	-0,59 [-2,89; 1,70]	4,10 [1,08; 7,13]; 0,0080
	Zyklus 2 Tag 1	-	3,45 [1,54; 5,36]	-	-0,22 [-2,40; 1,96]	3,67 [0,77; 6,56]; 0,0133
	Zyklus 3 Tag 1	-	3,39 [1,47; 5,31]	-	0,16 [-2,13; 2,44]	3,23 [0,25; 6,21]; 0,0339
	Zyklus 4 Tag 1	-	3,33 [1,34; 5,32]	-	0,53 [-2,06; 3,13]	2,80 [-0,47; 6,06]; 0,0933
	Zyklus 5 Tag 1	-	3,27 [1,16; 5,38]	-	0,91 [-2,14; 3,96]	2,36 [-1,35; 6,07]; 0,2111
	Zyklus 6 Tag 1	-	3,21 [0,93; 5,49]	-	1,29 [-2,31; 4,88]	1,93 [-2,33; 6,18]; 0,3734
	Zyklus 7 Tag 1	-	3,15 [0,66; 5,65]	-	1,66 [-2,53; 5,85]	1,49 [-3,38; 6,37]; 0,5469
	Zyklus 8 Tag 1	-	3,10 [0,37; 5,82]	-	2,04 [-2,78; 6,86]	1,06 [-4,49; 6,60]; 0,7071
	Zyklus 9 Tag 1	-	3,04 [0,05; 6,03]	-	2,42 [-3,06; 7,89]	0,62 [-5,62; 6,86]; 0,8443
	Zyklus 10 Tag 1	-	2,98 [-0,29; 6,24]	-	2,79 [-3,36; 8,94]	0,19 [-6,77; 7,15]; 0,9579
	Zyklus 11 Tag 1	-	2,92 [-0,64; 6,48]	-	3,17 [-3,66; 10,00]	-0,25 [-7,95; 7,45]; 0,9492
	Zyklus 12 Tag 1	-	2,86 [-0,99; 6,72]	-	3,54 [-3,97; 11,06]	-0,68 [-9,13; 7,76]; 0,8731
	Zyklus 13 Tag 1	-	2,80 [-1,36; 6,97]	-	3,92 [-4,29; 12,13]	-1,12 [-10,32; 8,09]; 0,8104
	Zyklus 14 Tag 1	-	2,74 [-1,73; 7,22]	-	4,30 [-4,61; 13,20]	-1,55 [-11,52; 8,42]; 0,7584

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	2,68 [-2,11; 7,48]	-	4,67 [-4,94; 14,28]	-1,99 [-12,73; 8,75]; 0,7147
	Zyklus 16 Tag 1	-	2,63 [-2,49; 7,74]	-	5,05 [-5,26; 15,36]	-2,42 [-13,94; 9,09]; 0,6777
	Zyklus 17 Tag 1	-	2,57 [-2,88; 8,01]	-	5,43 [-5,59; 16,45]	-2,86 [-15,15; 9,43]; 0,6462
	Zyklus 18 Tag 1	-	2,51 [-3,26; 8,28]	-	5,80 [-5,93; 17,53]	-3,29 [-16,36; 9,78]; 0,6189
	Zyklus 19 Tag 1	-	2,45 [-3,65; 8,55]	-	6,18 [-6,26; 18,62]	-3,73 [-17,58; 10,13]; 0,5953
	Zyklus 20 Tag 1	-	2,39 [-4,04; 8,83]	-	6,55 [-6,59; 19,70]	-4,16 [-18,80; 10,48]; 0,5746
	Zyklus 21 Tag 1	-	2,33 [-4,44; 9,10]	-	6,93 [-6,93; 20,79]	-4,60 [-20,02; 10,83]; 0,5563
	Zyklus 22 Tag 1	-	2,27 [-4,83; 9,38]	-	7,31 [-7,27; 21,88]	-5,03 [-21,25; 11,18]; 0,5401
	Zyklus 23 Tag 1	-	2,22 [-5,23; 9,66]	-	7,68 [-7,60; 22,97]	-5,47 [-22,47; 11,54]; 0,5256
	Zyklus 24 Tag 1	-	2,16 [-5,63; 9,94]	-	8,06 [-7,94; 24,06]	-5,90 [-23,70; 11,89]; 0,5126
	Zyklus 25 Tag 1	-	2,10 [-6,02; 10,22]	-	8,44 [-8,28; 25,15]	-6,34 [-24,92; 12,25]; 0,5009
	Zyklus 26 Tag 1	-	2,04 [-6,42; 10,50]	-	8,81 [-8,62; 26,25]	-6,77 [-26,15; 12,61]; 0,4903
	Zyklus 27 Tag 1	-	1,98 [-6,82; 10,78]	-	9,19 [-8,96; 27,34]	-7,21 [-27,38; 12,96]; 0,4807
	Gesamt	190	2,75 [0,61; 4,89]	167	0,46 [-2,68; 3,60]	2,28 [-1,51; 6,08]; 0,2372
Soziale Funktion	Zyklus 1 Tag 1	-	1,32 [-1,23; 3,88]	-	-1,28 [-4,28; 1,71]	2,61 [-1,33; 6,54]; 0,1941
	Zyklus 2 Tag 1	-	1,09 [-1,38; 3,56]	-	-1,52 [-4,36; 1,31]	2,62 [-1,15; 6,38]; 0,1723

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,86 [-1,57; 3,30]	-	-1,77 [-4,65; 1,12]	2,63 [-1,15; 6,41]; 0,1720
	Zyklus 4 Tag 1	-	0,64 [-1,82; 3,09]	-	-2,01 [-5,14; 1,12]	2,64 [-1,34; 6,63]; 0,1925
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,41 [-2,12; 2,93]	-	-2,25 [-5,79; 1,29]	2,66 [-1,69; 7,00]; 0,2301
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,18 [-2,47; 2,82]	-	-2,49 [-6,54; 1,56]	2,67 [-2,17; 7,51]; 0,2784
	Zyklus 7 Tag 1	-	-0,05 [-2,85; 2,75]	-	-2,73 [-7,38; 1,91]	2,68 [-2,75; 8,11]; 0,3309
	Zyklus 8 Tag 1	-	-0,28 [-3,28; 2,72]	-	-2,97 [-8,26; 2,31]	2,69 [-3,39; 8,77]; 0,3827
	Zyklus 9 Tag 1	-	-0,51 [-3,74; 2,71]	-	-3,22 [-9,18; 2,75]	2,71 [-4,08; 9,49]; 0,4312
	Zyklus 10 Tag 1	-	-0,74 [-4,22; 2,74]	-	-3,46 [-10,12; 3,21]	2,72 [-4,80; 10,24]; 0,4752
	Zyklus 11 Tag 1	-	-0,97 [-4,71; 2,78]	-	-3,70 [-11,08; 3,68]	2,73 [-5,55; 11,01]; 0,5144
	Zyklus 12 Tag 1	-	-1,20 [-5,23; 2,83]	-	-3,94 [-12,05; 4,17]	2,74 [-6,32; 11,80]; 0,5491
	Zyklus 13 Tag 1	-	-1,43 [-5,76; 2,90]	-	-4,18 [-13,03; 4,67]	2,76 [-7,10; 12,61]; 0,5798
	Zyklus 14 Tag 1	-	-1,66 [-6,29; 2,98]	-	-4,42 [-14,02; 5,17]	2,77 [-7,89; 13,42]; 0,6070
	Zyklus 15 Tag 1	-	-1,89 [-6,84; 3,07]	-	-4,67 [-15,01; 5,68]	2,78 [-8,69; 14,25]; 0,6310
	Zyklus 16 Tag 1	-	-2,11 [-7,39; 3,16]	-	-4,91 [-16,01; 6,19]	2,79 [-9,50; 15,08]; 0,6524
	Zyklus 17 Tag 1	-	-2,34 [-7,95; 3,26]	-	-5,15 [-17,01; 6,71]	2,81 [-10,31; 15,92]; 0,6715
	Zyklus 18 Tag 1	-	-2,57 [-8,51; 3,36]	-	-5,39 [-18,01; 7,23]	2,82 [-11,12; 16,76]; 0,6886

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 19 Tag 1	-	-2,80 [-9,07; 3,47]	-	-5,63 [-19,01; 7,75]	2,83 [-11,95; 17,61]; 0,7040
	Zyklus 20 Tag 1	-	-3,03 [-9,64; 3,58]	-	-5,87 [-20,02; 8,27]	2,84 [-12,77; 18,46]; 0,7180
	Zyklus 21 Tag 1	-	-3,26 [-10,21; 3,69]	-	-6,12 [-21,03; 8,80]	2,86 [-13,60; 19,31]; 0,7306
	Zyklus 22 Tag 1	-	-3,49 [-10,78; 3,80]	-	-6,36 [-22,04; 9,32]	2,87 [-14,43; 20,16]; 0,7422
	Zyklus 23 Tag 1	-	-3,72 [-11,36; 3,92]	-	-6,60 [-23,05; 9,85]	2,88 [-15,26; 21,02]; 0,7527
	Zyklus 24 Tag 1	-	-3,95 [-11,94; 4,04]	-	-6,84 [-24,06; 10,38]	2,89 [-16,09; 21,88]; 0,7623
	Zyklus 25 Tag 1	-	-4,18 [-12,51; 4,16]	-	-7,08 [-25,08; 10,91]	2,91 [-16,92; 22,73]; 0,7712
	Zyklus 26 Tag 1	-	-4,41 [-13,09; 4,28]	-	-7,32 [-26,09; 11,44]	2,92 [-17,76; 23,59]; 0,7794
	Zyklus 27 Tag 1	-	-4,64 [-13,68; 4,40]	-	-7,57 [-27,10; 11,97]	2,93 [-18,60; 24,46]; 0,7870
	Gesamt	190	-0,29 [-2,84; 2,26]	167	-2,95 [-6,56; 0,67]	2,66 [-1,77; 7,08]; 0,2381

Statistisch signifikante (p-Wert des LS-Mean <0,05) sowie klinisch relevante (95%-KI des Hedges´g vollständig oberhalb von 0,20 bzw. unterhalb von -0,20) Behandlungsunterschiede sind jeweils im Fettdruck dargestellt.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

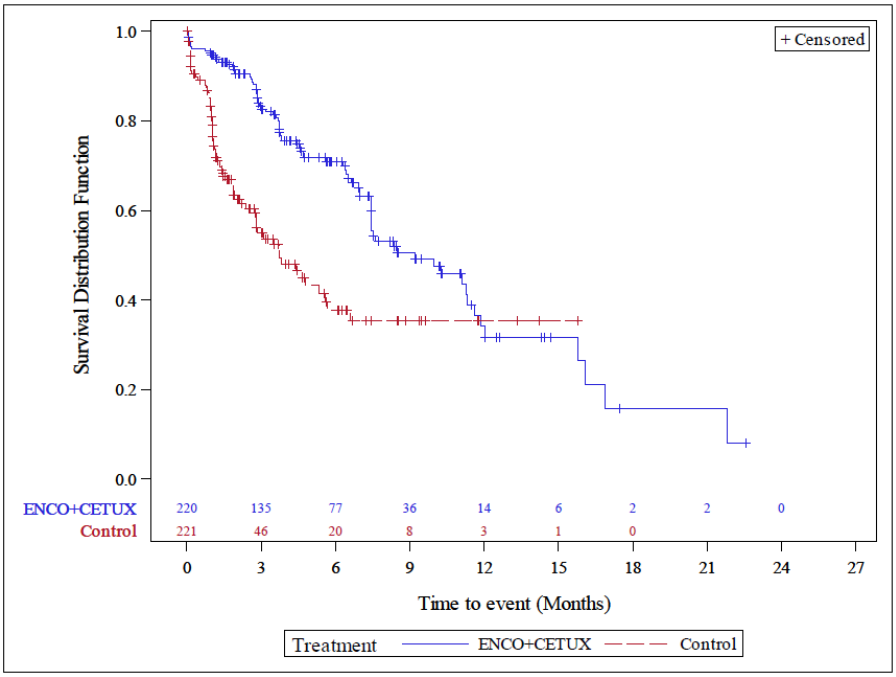


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

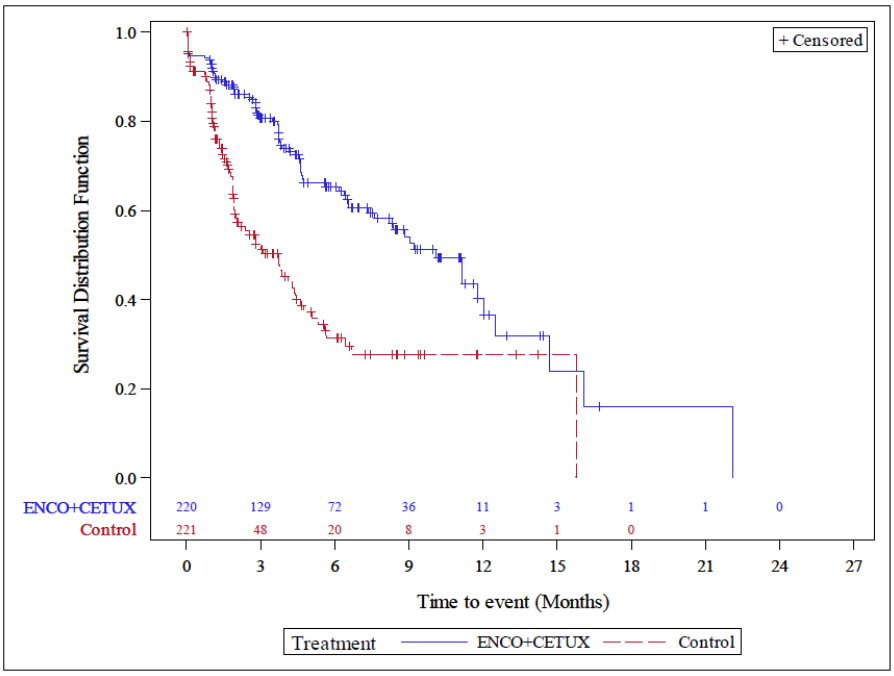


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

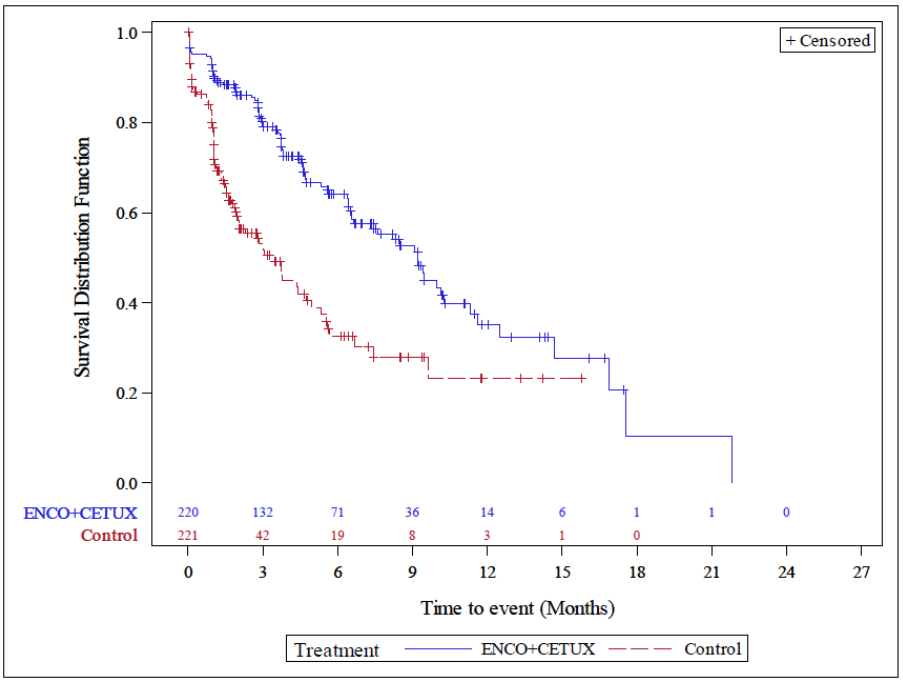


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

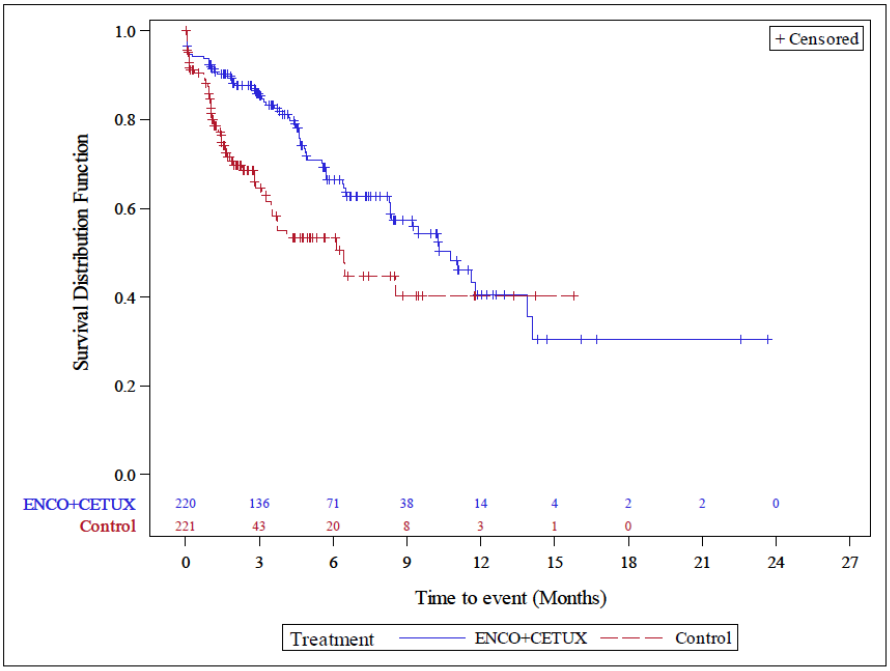


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

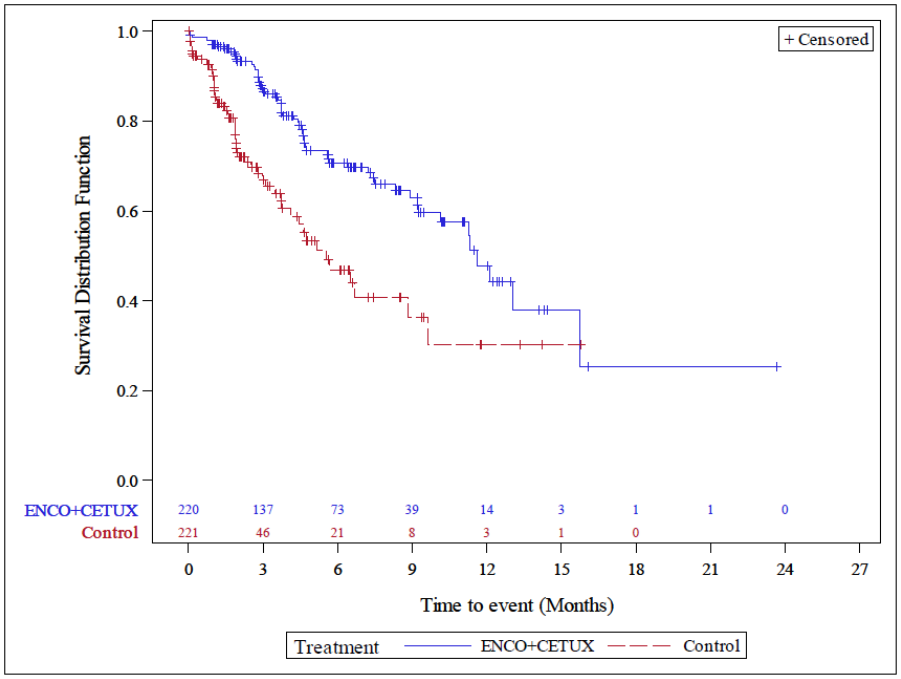


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für die emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

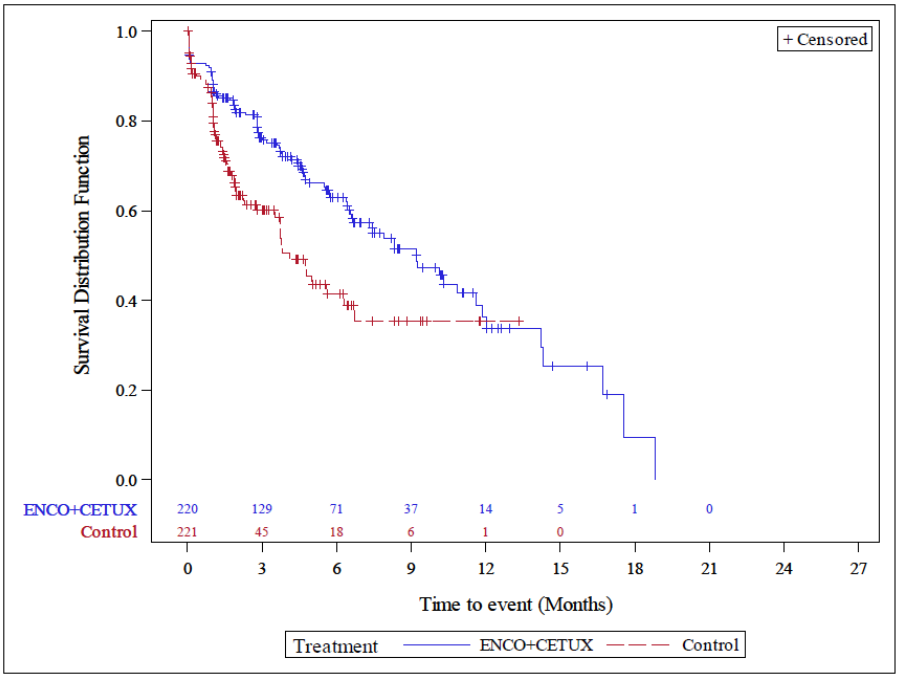


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

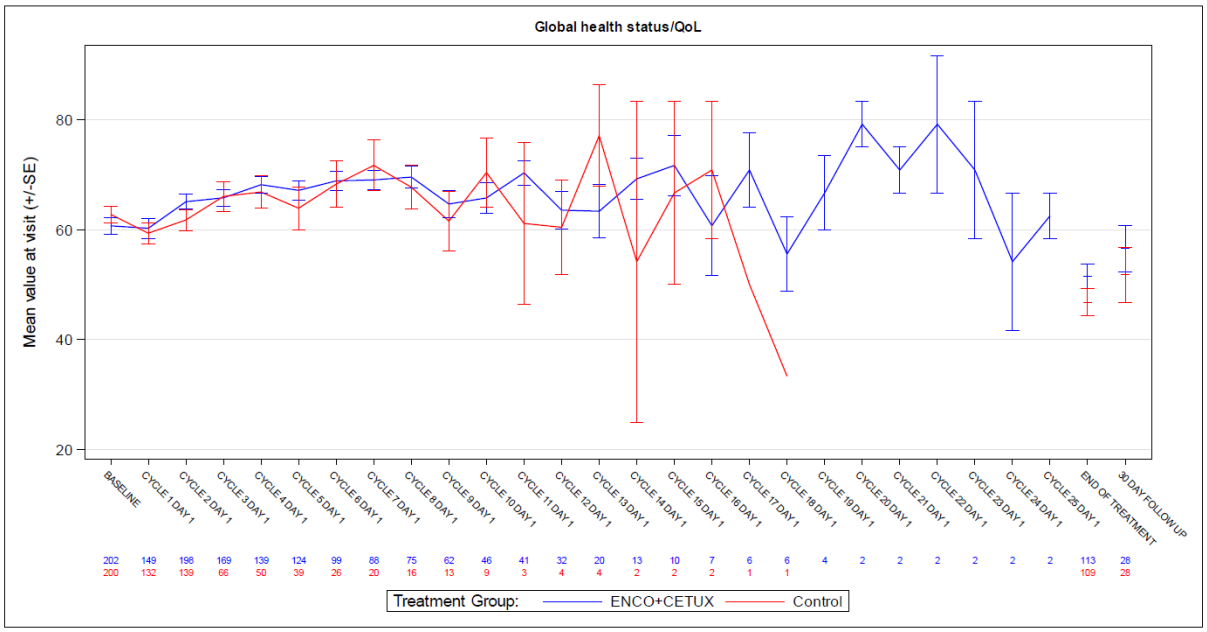


Abbildung 4-42: Deskriptiver Verlauf für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

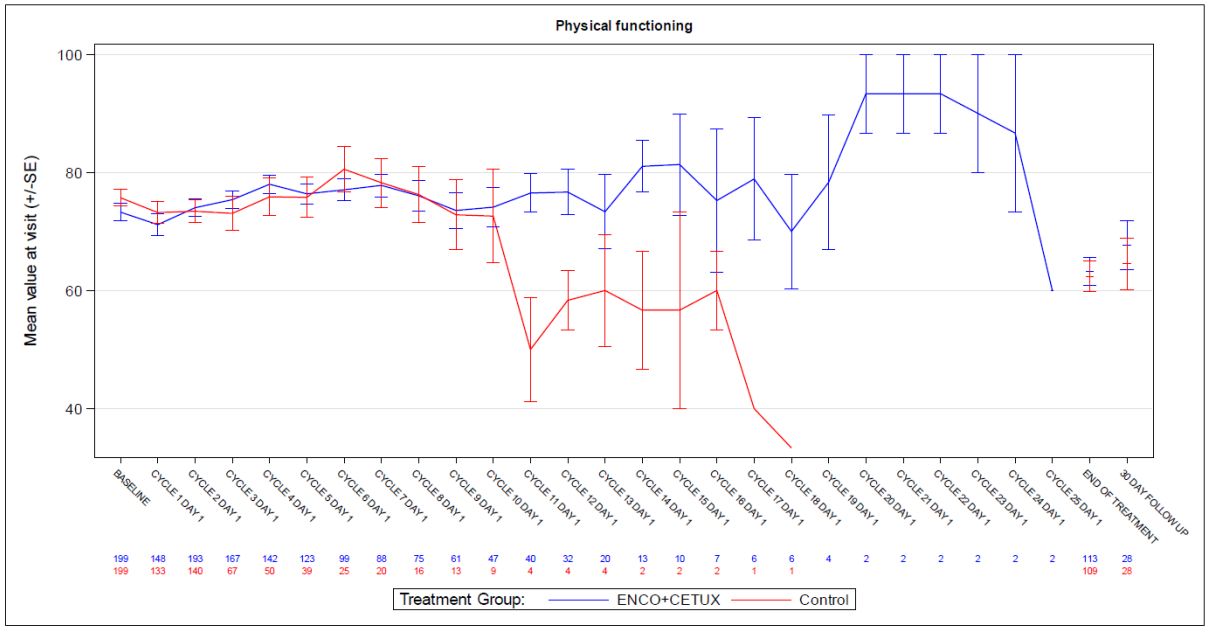


Abbildung 4-43: Deskriptiver Verlauf für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

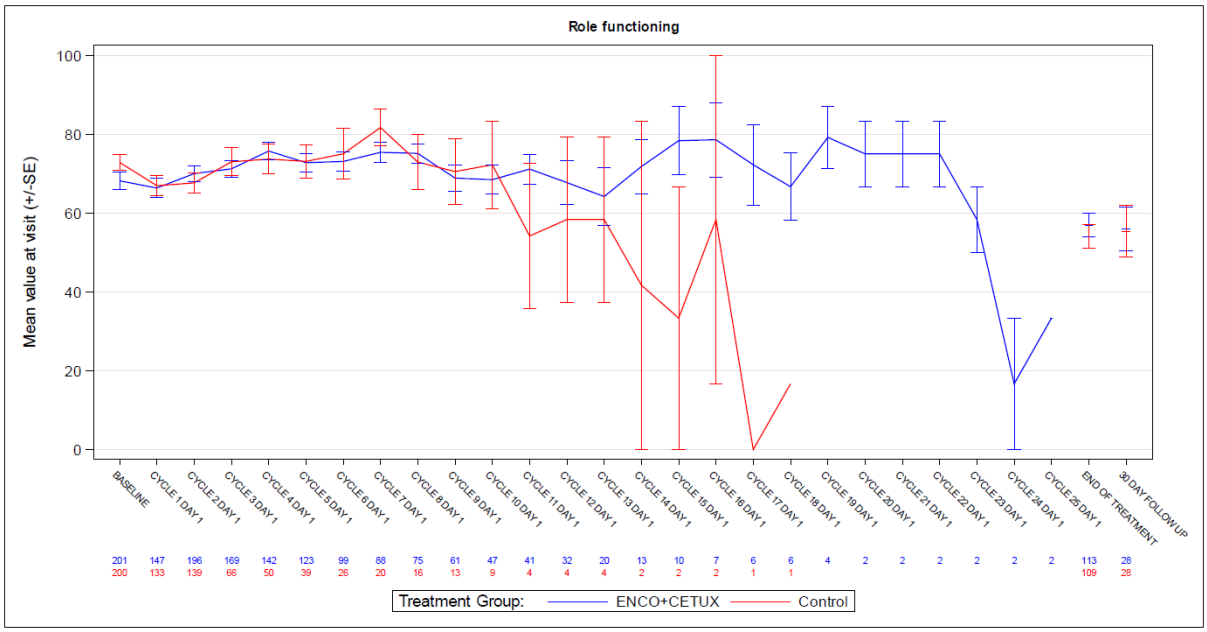


Abbildung 4-44: Deskriptiver Verlauf für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

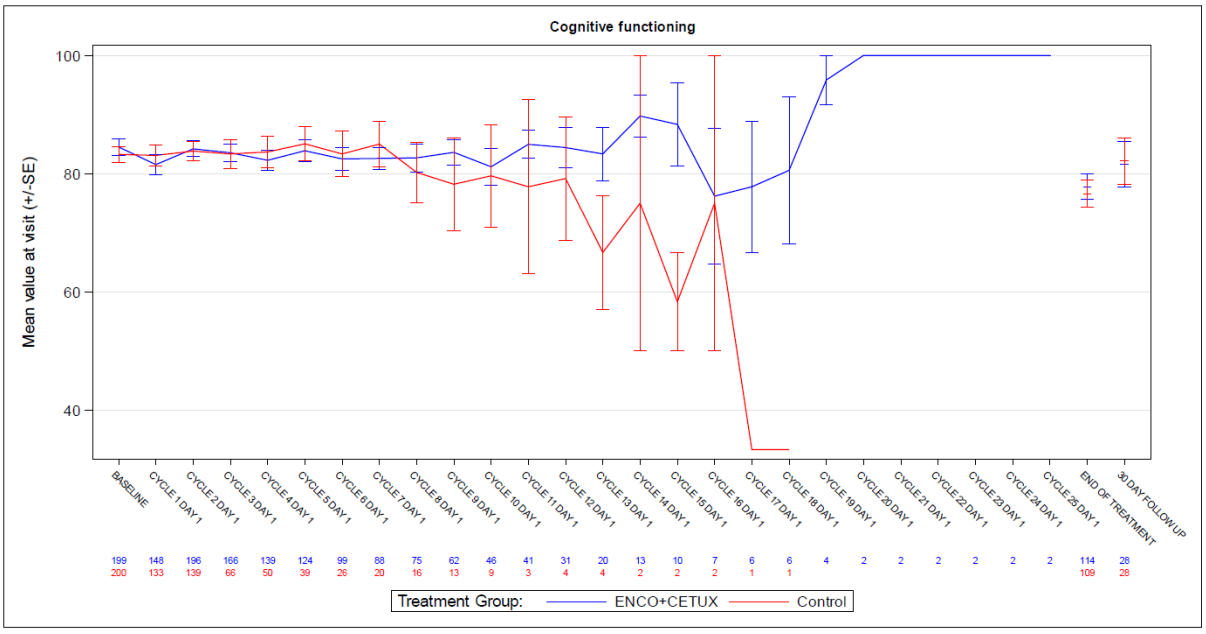


Abbildung 4-45: Deskriptiver Verlauf für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

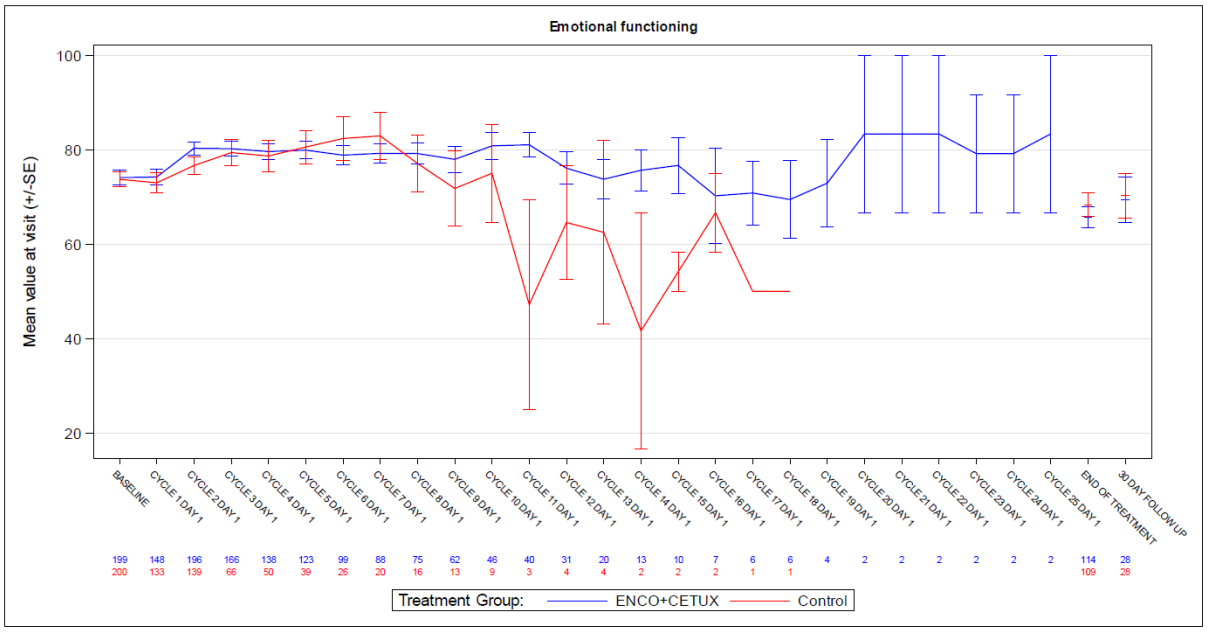


Abbildung 4-46: Deskriptiver Verlauf für die emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

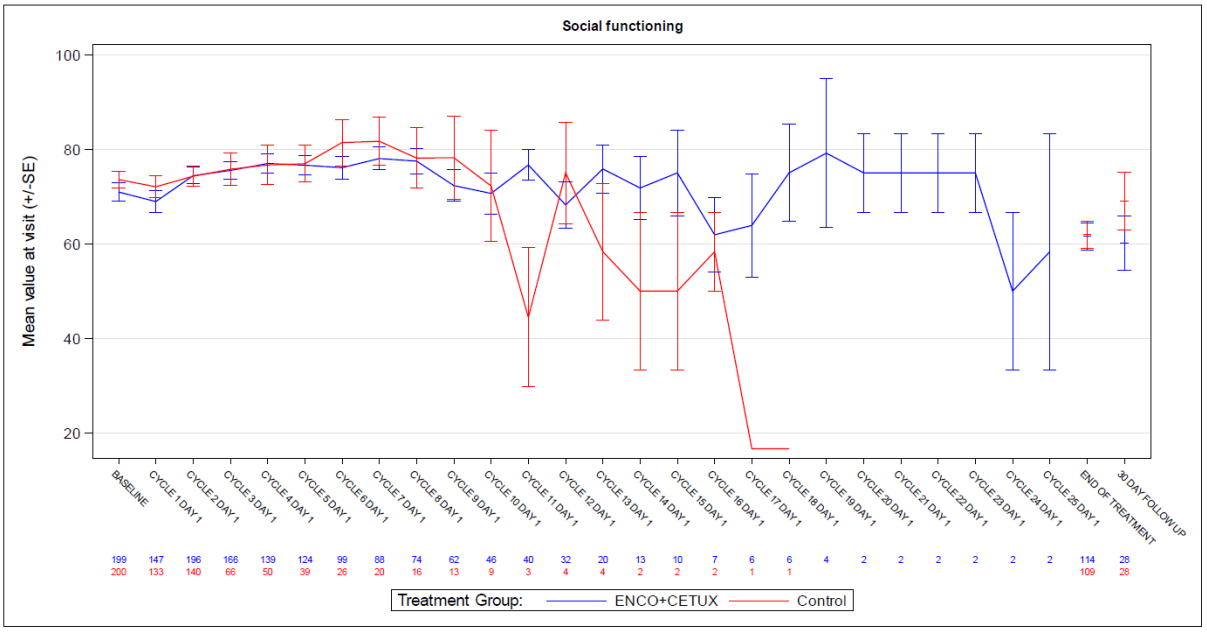


Abbildung 4-47: Deskriptiver Verlauf für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für den **globalen Gesundheitsstatus** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,58]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,43 [0,31; 0,59]; p<0,0001).

Für die Funktionsskala **körperliche Funktion** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,43 [0,31; 0,59]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,42 [0,31; 0,58]; p<0,0001).

Für die Funktionsskala **Rollenfunktion** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,60]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,43 [0,32; 0,59]; p<0,0001).

Für die Funktionsskala **kognitive Funktion** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,74]; p=0,0003). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,53 [0,38; 0,76]; p=0,0004).

Für die Funktionsskala **emotionale Funktion** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,29; 0,62]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,43 [0,30; 0,63]; <0,0001).

Für die Funktionsskala **soziale Funktion** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR_{strat} [95%-KI]: 0,57 [0,41; 0,79]; p=0,0007). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,57 [0,41; 0,78]; p=0,0005).

In der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Modell zeigt sich über alle Erhebungszeitpunkte hinweg für den globalen Gesundheitsstatus (LS-Mean [95%-KI]: 3,92 [0,26; 7,57]; p=0,0360) ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von ENCO/CETUX.

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

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-C – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des FACT-C

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	Der Fragebogen FACT-C (Version 4) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit mKRK. Er besteht aus dem generischen Grundmodul FACT-G und einer weiteren indikationsspezifischen Subskala (CCS). Der FACT-G umfasst 27 Items, anhand derer die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen hinsichtlich der folgenden vier Bereiche (Subskalen) bewertet wird: • PWB • SWB • EWB • FWB Zusammengefasst ergibt sich der FACT-G Gesamtscore, welcher Werte zwischen 0 und 108 annimmt. Die indikationsspezifische Subskala CCS besteht aus neun zusätzlichen Fragen zu KRK-spezifischen Symptomen, zwei davon werden nur von Patienten mit Stoma beantwortet, so dass die Subskala Werte zwischen 0 und 36 annimmt. Der FACT-C Gesamtscore errechnet sich aus dem FACT-G Gesamtscore und der KRK-spezifischen Subskala und nimmt damit Werte zwischen 0 und 144 an. Zusätzlich lässt sich der TOI-C berechnen, welcher sich aus den Subskalen PWB, FWB und CCS zusammensetzt und entsprechend Werte zwischen 0 und 92 annimmt. Der Bezugszeitraum umfasst die vergangenen sieben Tage und ein höherer Wert entspricht stets einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als primär relevant für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des FACT-G Gesamtscore, der CCS, des FACT-C Gesamtscore und des TOI-C erachtet. **Erhebungszeitpunkte** Der Fragebogen sollte zu Baseline, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus, zum Ende der Behandlung und zum 30-Tage-Follow-up ausgefüllt werden. **Statistische Analysen** Im Rahmen der Studienauswertung wird eine definitive Verschlechterung um mindestens 10% als klinisch relevante Verschlechterung angesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird post hoc eine Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung unter Verwendung der MID von 5 und 8 Punkten (FACT-C), 3 und 7 Punkten (FACT-G), 4 und 6 Punkten (TOI-C) und 2 und

Studie	Operationalisierung
	3 Punkten (CCS) zur Beurteilung einer relevanten Verschlechterung durchgeführt. Die definitive Verschlechterung wird für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als Verschlechterung, ohne anschließende Besserung über diesen Schwellenwert im weiteren Studienverlauf. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis gewertet. Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine definitive Verschlechterung um die MID beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des FACT-C zensiert. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt: • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts. Folgende ergänzende Analysen werden durchgeführt: • Auswertung der Subskalen PWB, SWB, EWB und FWB des FACT-C mittels der zuvor beschriebenen Analyse der definitiven Verschlechterung unter Verwendung der MID von 2 und 3 Punkten. • Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, definiert als Anteil der Patienten, für die der FACT-C bzw. die jeweils relevanten Subskalen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar ist, bezogen auf die Gesamtzahl randomisierter Patienten sowie bezogen auf die Anzahl an Patienten unter Behandlung pro Erhebungszeitpunkt, zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft. • Abbildung des deskriptiven Verlaufs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Erhebungsdauer hinweg anhand des Mittelwerts sowie der Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm. • MMRM-Analyse: Das Modell umfasst die Kovariaten Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt (als stetige Variable) sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Erhebungszeitpunkt. Es wird der adjustierte Mittelwert (LS-Mean Schätzer) für die Veränderung gegenüber Baseline sowohl je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, als auch über die Erhebungsdauer hinweg berechnet und der Behandlungsunterschied anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-Mean Schätzer) dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels REML mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz bei statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden wird Hedges´g herangezogen. **Population** Die Analyse des Endpunkts FACT-C basiert auf dem FAS.
CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU: Europäische Union; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRK: Kolorektalkarzinom; LS: Least Square; MID: Minimaler relevanter Unterschied; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PWB: Körperliches Wohlbefinden; REML: Restricted Maximum Likelihood; SWB: Soziales und familiäres Wohlbefinden; TOI-C: FACT-C Trial Outcome Index; US: Vereinigte Staaten	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt FACT-C erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 51 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 52 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.08.2019) mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-C ist als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für FACT-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
		n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a] $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]**
FACT-C						
FACT-C Gesamtscore	MID 5 Punkte	97/220 (44,1)	8,2 [6,5; 9,8]	103/221 (46,6)	1,9 [1,7; 3,0]	**0,36 [0,27; 0,49]; <0,0001** **0,38 [0,29; 0,51]; <0,0001**
	MID 8 Punkte	86/220 (39,1)	8,4 [7,5; 10,2]	91/221 (41,2)	2,0 [1,9; 4,0]	**0,34 [0,25; 0,47]; <0,0001** **0,36 [0,27; 0,49]; <0,0001**
FACT-G Gesamtscore	MID 3 Punkte	110/220 (50,0)	6,6 [5,6; 8,3]	107/221 (48,4)	1,9 [1,2; 2,3]	**0,42 [0,32; 0,56]; <0,0001** **0,45 [0,34; 0,59]; <0,0001**
	MID 7 Punkte	84/220 (38,2)	9,2 [7,6; 11,3]	86/221 (38,9)	2,8 [1,9; 4,7]	**0,37 [0,27; 0,52]; <0,0001** **0,39 [0,29; 0,54]; <0,0001**
CCS	MID 2 Punkte	74/220 (33,6)	9,8 [7,6; 12,1]	99/221 (44,8)	1,9 [1,3; 2,9]	**0,32 [0,23; 0,44]; <0,0001** **0,32 [0,24; 0,44]; <0,0001**
	MID 3 Punkte	62/220 (28,2)	11,6 [8,8; 16,9]	81/221 (36,7)	2,8 [1,9; 5,7]	**0,30 [0,21; 0,44]; <0,0001** **0,32 [0,22; 0,45]; <0,0001**
TOI-C	MID 4 Punkte	98/220 (44,5)	7,6 [5,7; 9,2]	106/221 (48,0)	1,9 [1,1; 3,0]	**0,35 [0,26; 0,47]; <0,0001** **0,37 [0,28; 0,49]; <0,0001**
	MID 6 Punkte	86/220 (39,1)	8,2 [7,5; 11,5]	98/221 (44,3)	2,0 [1,9; 3,8]	**0,33 [0,24; 0,45]; <0,0001** **0,36 [0,26; 0,48]; <0,0001**
PWB	MID 2 Punkte	94/220 (42,7)	8,3 [7,2; 10,3]	100/221 (45,2)	1,9 [1,6; 2,8]	**0,39 [0,29; 0,53]; <0,0001** **0,41 [0,31; 0,55]; <0,0001**
	MID 3 Punkte	80/220 (36,4)	10,2 [7,8; 11,6]	86/221 (38,9)	2,9 [1,9; 4,6]	**0,37 [0,27; 0,52]; <0,0001** **0,39 [0,29; 0,54]; <0,0001**

BEACON CRC		ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR_{strat} [95%-KI]; p-Wert[a] $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[b]
SWB	MID 2 Punkte	80/220 (36,4)	9,6 [8,3; 13,4]	73/221 (33,0)	6,1 [2,8; 15,8]	**0,56 [0,40; 0,78]; 0,0006** **0,54 [0,39; 0,76]; 0,0003**
	MID 3 Punkte	61/220 (27,7)	11,9 [11,1; 22,7]	50/221 (22,6)	7,6 [6,1; NE]	**0,58 [0,39; 0,87]; 0,0075** **0,55 [0,37; 0,82]; 0,0025**
EWB	MID 2 Punkte	74/220 (33,6)	10,2 [7,8; 12,0]	62/221 (28,1)	6,7 [4,1; NE]	**0,50 [0,35; 0,72]; 0,0001** **0,51 [0,36; 0,72]; 0,0001**
	MID 3 Punkte	57/220 (25,9)	11,8 [10,2; 22,1]	50/221 (22,6)	NE [4,4; NE]	**0,45 [0,30; 0,68]; 0,0001** **0,46 [0,31; 0,69]; <0,0001**
FWB	MID 2 Punkte	101/220 (45,9)	7,6 [5,7; 8,4]	93/221 (42,1)	2,0 [1,9; 3,7]	**0,47 [0,35; 0,64]; <0,0001** **0,49 [0,37; 0,66]; <0,0001**
	MID 3 Punkte	80/220 (36,4)	9,2 [7,6; 12,0]	83/221 (37,6)	3,1 [2,0; 3,9]	**0,37 [0,27; 0,52]; <0,0001** **0,40 [0,29; 0,55]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).

b: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; NE: Nicht berechenbar; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SWB: Soziales und familiäres Wohlbefinden; TOI-C: FACT-C Trial Outcome Index; US: Vereinigte Staaten

Tabelle 4-63: Ergebnisse für FACT-C – Ergänzende Analyse: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)	Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)
Rücklauf					
FACT-C	Baseline[b]	202/220 (91,8)	202/220 (91,8)	200/221 (90,5)	200/221 (90,5)
	Zyklus 1 Tag 1[c]	150/220 (68,2)	150/219 (68,5)	130/221 (58,8)	130/212 (61,3)
	Zyklus 2 Tag 1	199/220 (90,5)	199/208 (95,7)	141/221 (63,8)	141/162 (87,0)
	Zyklus 3 Tag 1	170/220 (77,3)	170/182 (93,4)	65/221 (29,4)	65/78 (83,3)
	Zyklus 4 Tag 1	143/220 (65,0)	143/160 (89,4)	50/221 (22,6)	50/58 (86,2)
	Zyklus 5 Tag 1	125/220 (56,8)	125/134 (93,3)	38/221 (17,2)	38/43 (88,4)
	Zyklus 6 Tag 1	98/220 (44,5)	98/106 (92,5)	26/221 (11,8)	26/30 (86,7)
	Zyklus 7 Tag 1	88/220 (40,0)	88/94 (93,6)	20/221 (9,0)	20/24 (83,3)
	Zyklus 8 Tag 1	73/220 (33,2)	73/82 (89,0)	17/221 (7,7)	17/19 (89,5)
	Zyklus 9 Tag 1	63/220 (28,6)	63/69 (91,3)	13/221 (5,9)	13/16 (81,3)
	Zyklus 10 Tag 1	47/220 (21,4)	47/53 (88,7)	**9/221 (4,1)**	**9/11 (81,8)**
	Zyklus 11 Tag 1	40/220 (18,2)	40/44 (90,9)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 12 Tag 1	32/220 (14,5)	32/36 (88,9)	4/221 (1,8)	4/6 (66,7)
	Zyklus 13 Tag 1	20/220 (9,1)	20/23 (87,0)	4/221 (1,8)	4/5 (80,0)
	Zyklus 14 Tag 1	13/220 (5,9)	13/14 (92,9)	2/221 (0,9)	2/4 (50,0)

BEACON CRC	**Erhebungs-zeitpunkt**	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**	**Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)**	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**
	Zyklus 15 Tag 1	10/220 (4,5)	10/11 (90,9)	2/221 (0,9)	2/3 (66,7)
	Zyklus 16 Tag 1	7/220 (3,2)	7/10 (70,0)	2/221 (0,9)	2/2 (100)
	Zyklus 17 Tag 1	6/220 (2,7)	6/6 (100)	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 18 Tag 1	**6/220 (2,7)**	**6/6 (100)**	1/221 (0,5)	1/1 (100)
	Zyklus 19 Tag 1	4/220 (1,8)	4/6 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2/220 (0,9)	2/3 (66,7)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2/220 (0,9)	2/2 (100)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0/220 (0,0)	0/1 (0,0)	0/221 (0,0)	0/0 (NE)
	Behandlungsende	115/220 (52,3)	115/142 (81,0)	116/221 (52,5)	116/184 (63,0)
	30-Tage-Follow-up	37/220 (16,8)	37/- (NE)	47/221 (21,3)	47/- (NE)

BEACON CRC	**Erhebungs-zeitpunkt**	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**	
		Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**	**Rücklauf[a]/Gesamtzahl (%)**	**Rücklauf[a]/Patienten unter Behandlung (%)**
Der letzte Zyklus (ab Zyklus 2) vor dem ersten Absinken der Rücklaufrate/Patient pro Visite unter 70% ist im Fettdruck angegeben.					
a: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben.					
b: Baseline beschreibt die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung.					
c: Für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, wurde der Fragebogen in dieser Tabelle nur unter Baseline gezählt, nicht zusätzlich bei Zyklus 1 Tag 1. Im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 51 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 52 Patienten.					
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 4-64: Ergebnisse für FACT-C – Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs									
FACT-C Gesamtscore	Baseline	200	93,73 (18,50)	-	-	197	94,77 (19,66)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	143	94,39 (18,59)	127	-1,86 (11,62)	124	92,02 (20,40)	113	-4,66 (9,75)
	Zyklus 2 Tag 1	195	95,98 (17,62)	178	0,88 (14,77)	137	91,98 (21,29)	127	-4,45 (14,44)
	Zyklus 3 Tag 1	163	98,15 (18,45)	150	2,92 (14,29)	63	93,75 (23,32)	58	-3,08 (15,25)
	Zyklus 4 Tag 1	139	99,43 (17,52)	128	3,24 (14,38)	50	97,37 (23,40)	47	-0,16 (17,98)
	Zyklus 5 Tag 1	121	98,47 (17,35)	111	1,53 (14,36)	38	98,38 (21,28)	34	0,22 (13,53)
	Zyklus 6 Tag 1	95	99,09 (17,66)	85	1,06 (14,77)	25	101,33 (21,25)	21	1,94 (18,64)
	Zyklus 7 Tag 1	86	99,13 (17,50)	77	0,50 (14,01)	20	96,86 (20,53)	17	1,42 (18,36)
	Zyklus 8 Tag 1	72	99,25 (16,51)	67	0,29 (12,83)	17	94,97 (18,41)	14	-7,07 (12,89)
	Zyklus 9 Tag 1	60	97,51 (19,15)	57	-4,21 (15,71)	13	87,74 (18,29)	10	-9,47 (9,54)
	Zyklus 10 Tag 1	46	98,31 (19,03)	45	-3,05 (13,23)	9	92,72 (18,25)	8	-8,85 (13,54)
	Zyklus 11 Tag 1	38	100,90 (17,45)	38	-0,98 (14,51)	4	80,13 (24,49)	4	-11,17 (21,08)
	Zyklus 12 Tag 1	30	98,59 (20,43)	30	-3,15 (13,38)	4	80,67 (19,80)	4	-10,63 (13,36)
	Zyklus 13 Tag 1	20	96,48 (21,44)	20	-3,54 (12,94)	4	87,63 (19,37)	4	-3,67 (15,60)
	Zyklus 14 Tag 1	13	98,64 (13,33)	13	-6,95 (7,08)	2	76,33 (28,76)	2	-5,67 (17,91)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 15 Tag 1	10	100,48 (19,63)	10	-2,14 (6,57)	2	81,83 (12,49)	2	-0,17 (34,18)
	Zyklus 16 Tag 1	7	102,10 (20,77)	7	-3,17 (7,78)	2	82,17 (11,55)	2	0,17 (35,12)
	Zyklus 17 Tag 1	6	101,31 (23,00)	6	-2,47 (8,37)	1	71,00 (NE)	1	22,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	94,00 (19,92)	6	-9,78 (7,14)	1	65,00 (NE)	1	16,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	105,79 (9,18)	4	-12,21 (6,57)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	107,50 (4,95)	2	-13,50 (12,02)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	112,00 (5,66)	2	-9,00 (12,73)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	108,50 (21,92)	2	-12,50 (28,99)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	98,00 (11,31)	2	-23,00 (4,24)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	101,17 (1,18)	2	-19,83 (8,25)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	104,50 (2,12)	2	-16,50 (9,19)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	111	87,35 (20,88)	104	-9,09 (16,31)	109	82,01 (24,59)	100	-13,19 (20,59)
	30-Tage-Follow-up	27	85,41 (23,62)	24	-9,37 (15,85)	28	84,42 (22,48)	27	-13,67 (19,21)
FACT-G Gesamtscore	Baseline	200	74,84 (14,86)	-	-	198	75,77 (16,13)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	146	75,56 (15,15)	130	-1,01 (10,09)	123	73,78 (17,20)	113	-3,80 (8,89)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 2 Tag 1	196	76,61 (14,35)	179	0,59 (11,88)	137	74,28 (17,78)	127	-2,78 (12,04)
	Zyklus 3 Tag 1	163	77,95 (15,45)	150	1,99 (11,86)	63	75,08 (19,42)	58	-2,69 (12,04)
	Zyklus 4 Tag 1	139	78,63 (14,49)	128	1,90 (11,64)	50	78,64 (19,02)	47	0,25 (14,96)
	Zyklus 5 Tag 1	122	77,81 (14,55)	112	0,81 (11,65)	38	79,59 (18,00)	34	0,51 (10,70)
	Zyklus 6 Tag 1	96	78,63 (14,60)	86	0,58 (12,08)	26	82,51 (16,99)	22	2,86 (13,87)
	Zyklus 7 Tag 1	87	78,43 (14,86)	78	0,49 (11,99)	20	77,81 (17,34)	17	0,95 (14,73)
	Zyklus 8 Tag 1	72	78,85 (13,99)	67	0,39 (10,66)	17	76,38 (14,96)	14	-5,21 (10,74)
	Zyklus 9 Tag 1	61	77,18 (15,86)	58	-3,20 (13,28)	13	70,05 (15,76)	10	-7,87 (7,92)
	Zyklus 10 Tag 1	46	77,58 (15,54)	45	-2,82 (10,97)	9	73,98 (17,23)	8	-8,10 (12,03)
	Zyklus 11 Tag 1	38	80,31 (14,75)	38	-0,37 (11,48)	4	61,38 (23,55)	4	-10,92 (21,90)
	Zyklus 12 Tag 1	30	78,01 (16,89)	30	-2,88 (11,85)	4	62,42 (17,56)	4	-9,88 (12,53)
	Zyklus 13 Tag 1	20	76,37 (17,67)	20	-3,14 (11,35)	4	69,13 (17,82)	4	-3,17 (16,46)
	Zyklus 14 Tag 1	13	77,72 (11,24)	13	-6,09 (5,90)	2	57,33 (21,68)	2	-7,17 (18,62)
	Zyklus 15 Tag 1	10	78,68 (16,91)	10	-2,74 (4,54)	2	62,33 (7,54)	2	-2,17 (32,76)
	Zyklus 16 Tag 1	7	79,81 (19,05)	7	-3,17 (5,20)	2	63,67 (6,60)	2	-0,83 (33,71)
	Zyklus 17 Tag 1	6	78,64 (19,83)	6	-3,31 (6,41)	1	55,00 (NE)	1	19,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	73,67 (17,53)	6	-8,28 (5,82)	1	51,00 (NE)	1	15,00 (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 19 Tag 1	4	81,79 (7,30)	4	-11,71 (5,37)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	84,50 (3,54)	2	-11,00 (9,90)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	88,50 (4,95)	2	-7,00 (11,31)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	87,00 (16,97)	2	-8,50 (23,33)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	79,50 (7,78)	2	-16,00 (1,41)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	80,67 (3,30)	2	-14,83 (9,66)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	82,00 (1,41)	2	-13,50 (7,78)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	111	68,76 (17,43)	104	-7,72 (14,00)	109	66,61 (19,99)	100	-9,75 (16,74)
	30-Tage-Follow-up	28	68,54 (19,35)	25	-7,75 (13,07)	28	68,71 (18,06)	27	-10,67 (15,86)
CCS	Baseline	200	18,86 (5,02)	-	-	200	19,00 (4,96)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	144	18,66 (4,99)	128	-0,65 (3,18)	127	18,29 (5,08)	117	-0,86 (2,99)
	Zyklus 2 Tag 1	195	19,46 (4,70)	178	0,30 (4,42)	139	17,72 (4,92)	130	-1,73 (3,95)
	Zyklus 3 Tag 1	165	20,17 (4,46)	152	0,92 (4,30)	65	18,78 (4,96)	59	-0,17 (4,95)
	Zyklus 4 Tag 1	140	20,84 (4,26)	128	1,34 (4,33)	50	18,72 (5,59)	47	-0,40 (5,11)
	Zyklus 5 Tag 1	123	20,60 (4,29)	112	0,77 (4,41)	38	18,79 (4,75)	34	-0,29 (4,41)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 6 Tag 1	98	20,39 (4,47)	88	0,41 (4,43)	25	19,04 (4,89)	21	-0,86 (5,82)
	Zyklus 7 Tag 1	87	20,70 (4,03)	78	0,37 (4,33)	20	19,05 (4,75)	17	0,47 (4,74)
	Zyklus 8 Tag 1	73	20,43 (4,26)	68	-0,10 (4,39)	17	18,59 (4,40)	14	-1,86 (3,03)
	Zyklus 9 Tag 1	62	20,45 (4,53)	59	-0,79 (4,54)	13	17,69 (3,40)	10	-1,60 (2,88)
	Zyklus 10 Tag 1	47	20,67 (4,29)	46	-0,22 (4,23)	9	18,74 (3,74)	8	-0,75 (3,65)
	Zyklus 11 Tag 1	39	20,54 (4,70)	39	-0,70 (4,94)	4	18,75 (2,06)	4	-0,25 (3,59)
	Zyklus 12 Tag 1	32	20,28 (4,92)	32	-0,27 (4,65)	4	18,25 (3,30)	4	-0,75 (3,86)
	Zyklus 13 Tag 1	20	20,11 (4,63)	20	-0,40 (4,34)	4	18,50 (3,32)	4	-0,50 (3,70)
	Zyklus 14 Tag 1	13	20,92 (3,12)	13	-0,86 (2,12)	2	19,00 (7,07)	2	1,50 (0,71)
	Zyklus 15 Tag 1	10	21,80 (3,19)	10	0,60 (2,55)	2	19,50 (4,95)	2	2,00 (1,41)
	Zyklus 16 Tag 1	7	22,29 (3,25)	7	0,00 (4,28)	2	18,50 (4,95)	2	1,00 (1,41)
	Zyklus 17 Tag 1	6	22,67 (3,56)	6	0,83 (3,06)	1	16,00 (NE)	1	3,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	20,33 (3,08)	6	-1,50 (3,08)	1	14,00 (NE)	1	1,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	24,00 (2,16)	4	-0,50 (2,08)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	23,00 (1,41)	2	-2,50 (2,12)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	23,50 (0,71)	2	-2,00 (1,41)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	21,50 (4,95)	2	-4,00 (5,66)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 23 Tag 1	2	18,50 (3,54)	2	-7,00 (2,83)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	20,50 (2,12)	2	-5,00 (1,41)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	22,50 (0,71)	2	-3,00 (1,41)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	112	18,58 (5,15)	105	-1,29 (4,51)	111	15,32 (5,86)	103	-3,55 (5,28)
	30-Tage-Follow-up	27	17,59 (5,29)	24	-1,38 (4,35)	28	15,71 (5,34)	27	-3,00 (5,02)
TOI-C	Baseline	200	55,40 (13,88)	-	-	199	56,66 (14,23)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	144	55,16 (14,46)	128	-2,12 (8,01)	125	54,70 (14,68)	115	-3,22 (6,98)
	Zyklus 2 Tag 1	195	56,34 (13,22)	178	0,12 (11,39)	138	53,86 (15,00)	129	-4,26 (10,79)
	Zyklus 3 Tag 1	164	58,44 (13,14)	151	1,94 (10,68)	63	55,73 (15,97)	58	-2,22 (11,60)
	Zyklus 4 Tag 1	139	60,05 (11,95)	128	2,60 (10,44)	50	57,15 (16,43)	47	-1,57 (14,03)
	Zyklus 5 Tag 1	123	59,64 (12,15)	112	1,46 (10,09)	38	58,11 (13,97)	34	-1,38 (10,16)
	Zyklus 6 Tag 1	96	59,98 (11,90)	86	0,67 (10,56)	25	59,76 (14,30)	21	-2,29 (13,77)
	Zyklus 7 Tag 1	86	59,90 (11,78)	77	-0,12 (10,18)	20	57,38 (13,78)	17	-0,27 (13,10)
	Zyklus 8 Tag 1	72	59,78 (10,91)	67	-0,90 (9,18)	17	56,00 (12,37)	14	-6,65 (9,31)
	Zyklus 9 Tag 1	60	58,74 (13,34)	57	-3,90 (11,03)	13	51,62 (11,54)	10	-7,12 (5,62)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 10 Tag 1	47	58,77 (13,43)	46	-3,13 (9,54)	9	53,96 (10,86)	8	-6,27 (8,48)
	Zyklus 11 Tag 1	38	60,43 (11,54)	38	-1,90 (10,20)	4	48,50 (14,39)	4	-4,29 (10,91)
	Zyklus 12 Tag 1	31	58,49 (14,24)	31	-3,22 (9,98)	4	46,00 (11,22)	4	-6,79 (7,24)
	Zyklus 13 Tag 1	20	57,07 (14,94)	20	-4,33 (8,64)	4	50,00 (10,42)	4	-2,79 (8,30)
	Zyklus 14 Tag 1	13	59,54 (6,69)	13	-5,86 (6,65)	2	42,50 (17,68)	2	-4,00 (7,07)
	Zyklus 15 Tag 1	10	62,50 (12,43)	10	-0,90 (6,71)	2	45,50 (9,19)	2	-1,00 (15,56)
	Zyklus 16 Tag 1	7	62,29 (11,71)	7	-1,71 (8,12)	2	47,50 (9,19)	2	1,00 (15,56)
	Zyklus 17 Tag 1	6	63,00 (14,60)	6	0,50 (6,53)	1	38,00 (NE)	1	9,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	56,83 (11,48)	6	-5,67 (6,89)	1	35,00 (NE)	1	6,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	65,50 (4,65)	4	-6,75 (5,44)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	68,50 (6,36)	2	-5,00 (11,31)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	67,00 (7,07)	2	-6,50 (12,02)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	64,00 (15,56)	2	-9,50 (20,51)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	51,50 (9,19)	2	-22,00 (4,24)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	57,17 (5,42)	2	-16,33 (10,37)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	62,00 (7,07)	2	-11,50 (12,02)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	111	50,98 (15,66)	104	-6,71 (11,75)	109	45,90 (17,93)	101	-11,31 (15,90)
	30-Tage-Follow-up	27	50,43 (17,38)	24	-6,54 (12,66)	28	48,41 (17,09)	27	-10,23 (15,18)
PWB	Baseline	202	20,29 (5,49)	-	-	199	20,92 (5,43)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	148	20,37 (5,54)	132	-0,50 (3,17)	128	20,14 (6,05)	117	-1,05 (3,75)
	Zyklus 2 Tag 1	196	21,01 (5,04)	180	0,37 (4,82)	140	20,03 (6,21)	131	-1,64 (4,75)
	Zyklus 3 Tag 1	164	21,78 (5,03)	152	1,00 (4,89)	64	20,44 (6,46)	58	-1,04 (4,83)
	Zyklus 4 Tag 1	140	22,74 (4,35)	129	1,41 (4,30)	50	21,39 (5,57)	47	-0,02 (5,35)
	Zyklus 5 Tag 1	124	22,55 (4,64)	115	0,99 (4,45)	38	21,16 (5,68)	34	-0,67 (4,71)
	Zyklus 6 Tag 1	96	22,51 (4,25)	88	0,09 (4,98)	26	22,54 (4,67)	22	-0,60 (4,99)
	Zyklus 7 Tag 1	87	22,42 (4,61)	80	0,10 (4,96)	20	21,77 (5,07)	17	-0,17 (4,79)
	Zyklus 8 Tag 1	72	22,19 (4,37)	69	-0,48 (4,84)	17	21,29 (4,22)	14	-2,30 (3,80)
	Zyklus 9 Tag 1	62	21,79 (4,94)	60	-1,10 (4,67)	13	20,15 (5,15)	10	-2,22 (3,87)
	Zyklus 10 Tag 1	47	21,84 (5,22)	46	-1,43 (3,27)	9	20,11 (4,70)	8	-2,02 (3,84)
	Zyklus 11 Tag 1	38	22,75 (4,26)	38	-0,59 (3,59)	4	17,50 (5,32)	4	-1,29 (5,28)
	Zyklus 12 Tag 1	31	21,14 (6,34)	31	-2,39 (4,54)	4	16,50 (5,07)	4	-2,29 (2,50)
	Zyklus 13 Tag 1	20	21,23 (6,22)	20	-2,30 (3,68)	4	18,00 (3,56)	4	-0,79 (4,50)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 14 Tag 1	13	22,69 (3,38)	13	-1,92 (3,55)	2	14,00 (5,66)	2	-3,50 (2,12)
	Zyklus 15 Tag 1	10	23,20 (5,69)	10	-1,00 (2,54)	2	14,50 (2,12)	2	-3,00 (5,66)
	Zyklus 16 Tag 1	7	21,86 (5,52)	7	-1,57 (2,64)	2	17,50 (0,71)	2	0,00 (7,07)
	Zyklus 17 Tag 1	6	22,67 (6,41)	6	-0,50 (1,87)	1	13,00 (NE)	1	1,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	20,83 (5,08)	6	-2,33 (2,73)	1	15,00 (NE)	1	3,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	23,50 (1,29)	4	-3,00 (1,83)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	25,00 (1,41)	2	-2,00 (2,83)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	23,50 (3,54)	2	-3,50 (4,95)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	25,50 (2,12)	2	-1,50 (3,54)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	18,00 (7,07)	2	-9,00 (5,66)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	22,50 (0,71)	2	-4,50 (2,12)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	24,50 (0,71)	2	-2,50 (0,71)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	112	18,14 (6,50)	105	-2,80 (5,28)	111	16,66 (7,24)	103	-4,40 (6,51)
	30-Tage-Follow-up	28	18,59 (6,50)	25	-3,28 (5,79)	28	19,01 (7,19)	27	-3,31 (6,48)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
SWB	Baseline	202	22,15 (5,17)	-	-	200	22,18 (5,36)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	147	21,89 (4,74)	132	-0,48 (5,58)	128	21,73 (5,63)	117	-1,27 (3,90)
	Zyklus 2 Tag 1	196	21,66 (4,86)	180	-0,68 (4,78)	141	21,55 (5,28)	132	-0,57 (4,34)
	Zyklus 3 Tag 1	164	21,53 (5,00)	152	-0,49 (4,71)	65	21,50 (6,63)	59	-1,20 (4,82)
	Zyklus 4 Tag 1	140	21,43 (5,28)	129	-0,68 (4,95)	50	22,23 (5,56)	47	-0,58 (6,07)
	Zyklus 5 Tag 1	123	21,07 (5,13)	114	-0,94 (5,15)	38	21,80 (6,70)	34	-0,76 (4,65)
	Zyklus 6 Tag 1	98	20,94 (5,46)	90	-0,74 (5,60)	26	22,94 (4,93)	22	0,73 (5,50)
	Zyklus 7 Tag 1	88	21,25 (5,74)	81	-0,44 (5,48)	20	21,03 (5,66)	17	-1,19 (3,86)
	Zyklus 8 Tag 1	73	20,95 (5,86)	70	-0,49 (6,09)	17	20,97 (5,70)	14	-2,20 (4,51)
	Zyklus 9 Tag 1	63	20,80 (5,08)	61	-0,94 (5,15)	13	19,36 (6,55)	10	-4,05 (5,41)
	Zyklus 10 Tag 1	47	21,04 (4,96)	46	-0,74 (5,23)	9	19,98 (5,54)	8	-4,71 (4,23)
	Zyklus 11 Tag 1	40	21,42 (4,76)	40	-0,84 (5,95)	4	18,38 (6,18)	4	-6,38 (5,22)
	Zyklus 12 Tag 1	30	21,94 (4,85)	30	-0,34 (6,65)	4	20,17 (6,79)	4	-4,58 (5,60)
	Zyklus 13 Tag 1	20	21,06 (5,62)	20	-0,08 (7,13)	4	20,88 (8,64)	4	-3,88 (6,64)
	Zyklus 14 Tag 1	13	20,49 (4,86)	13	-2,09 (2,75)	2	21,83 (5,42)	2	-2,17 (0,24)
	Zyklus 15 Tag 1	10	19,78 (5,07)	10	-1,64 (2,56)	2	22,33 (4,71)	2	-1,67 (0,94)
	Zyklus 16 Tag 1	7	21,67 (5,54)	7	-0,60 (1,28)	2	20,67 (3,77)	2	-3,33 (1,89)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 17 Tag 1	6	19,81 (4,88)	6	-2,47 (2,92)	1	20,00 (NE)	1	0,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	19,33 (5,20)	6	-2,94 (4,28)	1	18,00 (NE)	1	-2,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	21,29 (5,13)	4	-3,46 (2,95)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	18,00 (4,24)	2	-7,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	24,50 (4,95)	2	-0,50 (0,71)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	23,50 (3,54)	2	-1,50 (7,78)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	25,00 (4,24)	2	0,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	23,00 (7,07)	2	-2,00 (2,83)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	22,00 (8,49)	2	-3,00 (4,24)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	113	21,53 (4,61)	106	-0,88 (4,92)	111	21,11 (5,42)	103	-1,08 (5,14)
	30-Tage-Follow-up	28	20,49 (5,37)	25	-1,07 (6,35)	28	20,01 (5,69)	27	-1,48 (5,11)
EWB	Baseline	200	16,21 (4,35)	-	-	199	15,96 (4,89)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	146	17,18 (4,05)	130	0,82 (2,90)	126	15,78 (5,15)	116	-0,24 (3,41)
	Zyklus 2 Tag 1	196	18,02 (3,88)	179	1,47 (3,36)	138	16,79 (5,07)	128	0,50 (3,64)
	Zyklus 3 Tag 1	165	18,14 (3,80)	152	1,59 (3,40)	64	16,79 (5,45)	58	0,47 (4,49)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 4 Tag 1	139	17,99 (3,96)	128	1,36 (3,67)	50	17,98 (5,11)	47	2,00 (3,53)
	Zyklus 5 Tag 1	123	17,83 (4,07)	112	1,06 (3,45)	38	18,47 (4,27)	34	2,35 (3,49)
	Zyklus 6 Tag 1	98	18,08 (4,21)	88	1,04 (3,69)	26	18,81 (4,15)	22	3,23 (4,58)
	Zyklus 7 Tag 1	88	17,93 (4,01)	79	1,11 (3,67)	20	18,45 (4,43)	17	2,88 (4,53)
	Zyklus 8 Tag 1	73	18,22 (4,04)	68	1,16 (3,96)	17	18,00 (4,11)	14	1,79 (4,42)
	Zyklus 9 Tag 1	61	18,00 (4,45)	58	0,65 (4,56)	13	16,77 (4,44)	10	1,70 (5,23)
	Zyklus 10 Tag 1	46	18,33 (3,96)	45	0,69 (3,79)	9	18,78 (5,12)	8	2,13 (5,69)
	Zyklus 11 Tag 1	39	19,11 (3,42)	39	1,66 (3,64)	4	13,25 (5,68)	4	-0,50 (7,42)
	Zyklus 12 Tag 1	31	18,11 (4,03)	31	0,86 (3,33)	4	14,50 (5,45)	4	0,75 (6,75)
	Zyklus 13 Tag 1	20	18,35 (3,98)	20	0,86 (3,02)	4	16,75 (5,56)	4	3,00 (10,10)
	Zyklus 14 Tag 1	13	18,62 (3,33)	13	1,00 (1,73)	2	12,00 (5,66)	2	0,50 (10,61)
	Zyklus 15 Tag 1	10	18,20 (3,85)	10	0,40 (2,50)	2	14,00 (1,41)	2	2,50 (17,68)
	Zyklus 16 Tag 1	7	18,14 (5,30)	7	-0,86 (3,72)	2	14,00 (1,41)	2	2,50 (17,68)
	Zyklus 17 Tag 1	6	18,50 (4,85)	6	-0,50 (2,88)	1	13,00 (NE)	1	13,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	17,83 (4,71)	6	-1,17 (2,93)	1	12,00 (NE)	1	12,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	19,00 (4,69)	4	-2,00 (2,16)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	21,00 (2,83)	2	-1,50 (0,71)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 21 Tag 1	2	20,50 (3,54)	2	-2,00 (1,41)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	21,00 (2,83)	2	-1,50 (0,71)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	21,50 (2,12)	2	-1,00 (0,00)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	21,00 (2,83)	2	-1,50 (0,71)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 25 Tag 1	2	20,50 (3,54)	2	-2,00 (1,41)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	112	14,71 (5,22)	105	-1,65 (4,15)	110	14,85 (5,59)	101	-1,08 (4,94)
	30-Tage-Follow-up	28	14,75 (4,99)	25	-1,60 (4,35)	28	16,00 (5,03)	27	-1,96 (5,25)
FWB	Baseline	200	16,17 (5,92)	-	-	200	16,79 (6,07)	-	-
	Zyklus 1 Tag 1	147	15,98 (6,07)	131	-0,95 (4,04)	127	16,19 (6,22)	117	-1,35 (3,32)
	Zyklus 2 Tag 1	196	15,93 (6,00)	179	-0,55 (5,07)	139	16,12 (6,27)	130	-0,91 (4,44)
	Zyklus 3 Tag 1	165	16,45 (6,19)	152	0,00 (5,12)	64	16,80 (6,62)	59	-0,55 (5,40)
	Zyklus 4 Tag 1	139	16,52 (5,72)	128	-0,14 (4,93)	50	17,04 (7,35)	47	-1,15 (6,49)
	Zyklus 5 Tag 1	124	16,45 (5,75)	113	-0,21 (4,68)	38	18,16 (6,17)	34	-0,41 (5,06)
	Zyklus 6 Tag 1	98	16,95 (5,67)	88	0,20 (4,85)	26	18,23 (6,77)	22	-0,50 (5,04)
	Zyklus 7 Tag 1	88	16,75 (5,70)	79	-0,38 (4,71)	20	16,56 (6,52)	17	-0,58 (6,17)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 8 Tag 1	73	17,14 (5,23)	68	-0,35 (4,26)	17	16,12 (5,91)	14	-2,50 (5,53)
	Zyklus 9 Tag 1	62	16,44 (6,09)	59	-1,83 (5,24)	13	13,77 (4,92)	10	-3,30 (3,02)
	Zyklus 10 Tag 1	47	16,26 (5,60)	46	-1,47 (4,82)	9	15,11 (6,95)	8	-3,50 (6,39)
	Zyklus 11 Tag 1	39	17,06 (5,74)	39	-0,71 (4,87)	4	12,25 (8,22)	4	-2,75 (7,54)
	Zyklus 12 Tag 1	32	16,65 (5,96)	32	-0,82 (4,67)	4	11,25 (5,74)	4	-3,75 (6,29)
	Zyklus 13 Tag 1	20	15,73 (6,82)	20	-1,63 (5,30)	4	13,50 (6,35)	4	-1,50 (5,92)
	Zyklus 14 Tag 1	13	15,92 (5,24)	13	-3,08 (4,41)	2	9,50 (4,95)	2	-2,00 (5,66)
	Zyklus 15 Tag 1	10	17,50 (6,45)	10	-0,50 (4,33)	2	11,50 (2,12)	2	0,00 (8,49)
	Zyklus 16 Tag 1	7	18,14 (4,67)	7	-0,14 (2,54)	2	11,50 (3,54)	2	0,00 (7,07)
	Zyklus 17 Tag 1	6	17,67 (5,32)	6	0,17 (3,76)	1	9,00 (NE)	1	5,00 (NE)
	Zyklus 18 Tag 1	6	15,67 (4,59)	6	-1,83 (3,43)	1	6,00 (NE)	1	2,00 (NE)
	Zyklus 19 Tag 1	4	18,00 (2,71)	4	-3,25 (4,27)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 20 Tag 1	2	20,50 (3,54)	2	-0,50 (6,36)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 21 Tag 1	2	20,00 (2,83)	2	-1,00 (5,66)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 22 Tag 1	2	17,00 (8,49)	2	-4,00 (11,31)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 23 Tag 1	2	15,00 (1,41)	2	-6,00 (4,24)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 24 Tag 1	2	14,17 (6,84)	2	-6,83 (9,66)	0	NE (NE)	0	NE (NE)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX				Kontrolle			
		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline		Wert zum jeweiligen Zeitpunkt		Veränderung gegenüber Baseline	
		N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)	N	MW (Sd)
	Zyklus 25 Tag 1	2	15,00 (7,07)	2	-6,00 (9,90)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 26 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Zyklus 27 Tag 1	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)	0	NE (NE)
	Behandlungsende	112	14,18 (6,39)	105	-2,49 (5,65)	109	13,81 (6,89)	101	-3,39 (6,30)
	30-Tage-Follow-up	28	14,71 (7,49)	25	-1,80 (6,56)	28	13,68 (6,97)	27	-3,93 (6,35)

CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; MW: Mittelwert; NE: Nicht berechenbar; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Sd: Standardabweichung; SWB: Soziales und familiäres Wohlbefinden; TOI-C: FACT-C Trial Outcome Index

Tabelle 4-65: Ergebnisse für FACT-C – Ergänzende Analyse: MMRM-Analyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
FACT-C						
FACT-C Gesamtscore	Zyklus 1 Tag 1	-	1,06 [-0,57; 2,68]	-	-4,11 [-5,99; -2,23]	5,17 [2,68; 7,66]; <0,0001
	Zyklus 2 Tag 1	-	1,01 [-0,61; 2,62]	-	-4,30 [-6,12; -2,48]	5,30 [2,87; 7,74]; <0,0001
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,95 [-0,70; 2,61]	-	-4,48 [-6,44; -2,53]	5,44 [2,87; 8,00]; <0,0001
	Zyklus 4 Tag 1	-	0,90 [-0,85; 2,65]	-	-4,67 [-6,92; -2,42]	5,57 [2,72; 8,42]; 0,0001
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,85 [-1,04; 2,74]	-	-4,86 [-7,50; -2,21]	5,70 [2,45; 8,96]; 0,0007
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,79 [-1,27; 2,86]	-	-5,04 [-8,16; -1,92]	5,84 [2,10; 9,57]; 0,0024
	Zyklus 7 Tag 1	-	0,74 [-1,53; 3,01]	-	-5,23 [-8,85; -1,60]	5,97 [1,69; 10,24]; 0,0066
	Zyklus 8 Tag 1	-	0,69 [-1,80; 3,18]	-	-5,41 [-9,57; -1,25]	6,10 [1,25; 10,95]; 0,0141
	Zyklus 9 Tag 1	-	0,64 [-2,09; 3,36]	-	-5,60 [-10,31; -0,89]	6,23 [0,79; 11,68]; 0,0252
	Zyklus 10 Tag 1	-	0,58 [-2,40; 3,56]	-	-5,78 [-11,06; -0,51]	6,37 [0,31; 12,43]; 0,0396
	Zyklus 11 Tag 1	-	0,53 [-2,71; 3,77]	-	-5,97 [-11,82; -0,12]	6,50 [-0,18; 13,18]; 0,0565
	Zyklus 12 Tag 1	-	0,48 [-3,03; 3,98]	-	-6,16 [-12,58; 0,27]	6,63 [-0,69; 13,95]; 0,0752
	Zyklus 13 Tag 1	-	0,42 [-3,36; 4,20]	-	-6,34 [-13,35; 0,66]	6,77 [-1,19; 14,73]; 0,0949
	Zyklus 14 Tag 1	-	0,37 [-3,69; 4,43]	-	-6,53 [-14,12; 1,06]	6,90 [-1,71; 15,50]; 0,1150

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	0,32 [-4,02; 4,65]	-	-6,71 [-14,89; 1,47]	7,03 [-2,23; 16,29]; 0,1350
	Zyklus 16 Tag 1	-	0,26 [-4,35; 4,88]	-	-6,90 [-15,67; 1,87]	7,16 [-2,75; 17,08]; 0,1547
	Zyklus 17 Tag 1	-	0,21 [-4,69; 5,12]	-	-7,09 [-16,45; 2,28]	7,30 [-3,27; 17,87]; 0,1738
	Zyklus 18 Tag 1	-	0,16 [-5,03; 5,35]	-	-7,27 [-17,23; 2,68]	7,43 [-3,80; 18,66]; 0,1922
	Zyklus 19 Tag 1	-	0,11 [-5,38; 5,59]	-	-7,46 [-18,01; 3,09]	7,56 [-4,32; 19,45]; 0,2098
	Zyklus 20 Tag 1	-	0,05 [-5,72; 5,82]	-	-7,64 [-18,79; 3,50]	7,70 [-4,85; 20,25]; 0,2266
	Zyklus 21 Tag 1	-	0,00 [-6,06; 6,06]	-	-7,83 [-19,57; 3,91]	7,83 [-5,39; 21,04]; 0,2426
	Zyklus 22 Tag 1	-	-0,05 [-6,41; 6,30]	-	-8,01 [-20,36; 4,33]	7,96 [-5,92; 21,84]; 0,2578
	Zyklus 23 Tag 1	-	-0,11 [-6,76; 6,54]	-	-8,20 [-21,14; 4,74]	8,09 [-6,45; 22,64]; 0,2722
	Zyklus 24 Tag 1	-	-0,16 [-7,10; 6,79]	-	-8,39 [-21,92; 5,15]	8,23 [-6,98; 23,44]; 0,2858
	Zyklus 25 Tag 1	-	-0,21 [-7,45; 7,03]	-	-8,57 [-22,71; 5,56]	8,36 [-7,52; 24,24]; 0,2987
	Zyklus 26 Tag 1	-	-0,26 [-7,80; 7,27]	-	-8,76 [-23,49; 5,98]	8,49 [-8,05; 25,04]; 0,3110
	Zyklus 27 Tag 1	-	-0,32 [-8,15; 7,51]	-	-8,94 [-24,28; 6,39]	8,63 [-8,59; 25,84]; 0,3226
	Gesamt	190	0,29 [-1,64; 2,22]	164	-5,44 [-8,18; -2,70]	**5,73 [2,39; 9,07]; 0,0009** 0,37 [0,16; 0,58]
FACT-G Gesamtscore	Zyklus 1 Tag 1	-	0,69 [-0,71; 2,08]	-	-3,02 [-4,62; -1,42]	3,71 [1,59; 5,83]; 0,0007
	Zyklus 2 Tag 1	-	0,59 [-0,78; 1,96]	-	-3,13 [-4,67; -1,59]	3,73 [1,66; 5,79]; 0,0004

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,50 [-0,89; 1,89]	-	-3,24 [-4,87; -1,61]	3,74 [1,60; 5,88]; 0,0007
	Zyklus 4 Tag 1	-	0,41 [-1,04; 1,86]	-	-3,35 [-5,20; -1,50]	3,76 [1,41; 6,11]; 0,0018
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,31 [-1,24; 1,86]	-	-3,46 [-5,62; -1,30]	3,77 [1,11; 6,43]; 0,0056
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,22 [-1,46; 1,90]	-	-3,57 [-6,10; -1,04]	3,79 [0,75; 6,82]; 0,0147
	Zyklus 7 Tag 1	-	0,13 [-1,71; 1,96]	-	-3,68 [-6,61; -0,75]	3,80 [0,35; 7,26]; 0,0313
	Zyklus 8 Tag 1	-	0,03 [-1,97; 2,04]	-	-3,79 [-7,15; -0,43]	3,82 [-0,09; 7,73]; 0,0556
	Zyklus 9 Tag 1	-	-0,06 [-2,25; 2,13]	-	-3,90 [-7,70; -0,09]	3,83 [-0,55; 8,22]; 0,0861
	Zyklus 10 Tag 1	-	-0,15 [-2,54; 2,23]	-	-4,00 [-8,26; 0,25]	3,85 [-1,03; 8,73]; 0,1208
	Zyklus 11 Tag 1	-	-0,25 [-2,84; 2,35]	-	-4,11 [-8,83; 0,60]	3,87 [-1,51; 9,25]; 0,1574
	Zyklus 12 Tag 1	-	-0,34 [-3,14; 2,46]	-	-4,22 [-9,40; 0,96]	3,88 [-2,01; 9,77]; 0,1944
	Zyklus 13 Tag 1	-	-0,43 [-3,46; 2,59]	-	-4,33 [-9,98; 1,32]	3,90 [-2,51; 10,30]; 0,2307
	Zyklus 14 Tag 1	-	-0,53 [-3,77; 2,71]	-	-4,44 [-10,56; 1,68]	3,91 [-3,01; 10,84]; 0,2656
	Zyklus 15 Tag 1	-	-0,62 [-4,09; 2,85]	-	-4,55 [-11,15; 2,05]	3,93 [-3,52; 11,38]; 0,2986
	Zyklus 16 Tag 1	-	-0,71 [-4,41; 2,98]	-	-4,66 [-11,73; 2,42]	3,94 [-4,04; 11,93]; 0,3296
	Zyklus 17 Tag 1	-	-0,81 [-4,73; 3,12]	-	-4,77 [-12,32; 2,79]	3,96 [-4,55; 12,47]; 0,3586
	Zyklus 18 Tag 1	-	-0,90 [-5,06; 3,25]	-	-4,88 [-12,91; 3,16]	3,98 [-5,07; 13,02]; 0,3856

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 19 Tag 1	-	-0,99 [-5,38; 3,39]	-	-4,99 [-13,50; 3,53]	3,99 [-5,59; 13,57]; 0,4108
	Zyklus 20 Tag 1	-	-1,09 [-5,71; 3,53]	-	-5,10 [-14,09; 3,90]	4,01 [-6,11; 14,12]; 0,4341
	Zyklus 21 Tag 1	-	-1,18 [-6,04; 3,67]	-	-5,20 [-14,69; 4,28]	4,02 [-6,63; 14,67]; 0,4558
	Zyklus 22 Tag 1	-	-1,27 [-6,37; 3,82]	-	-5,31 [-15,28; 4,65]	4,04 [-7,15; 15,23]; 0,4760
	Zyklus 23 Tag 1	-	-1,37 [-6,70; 3,96]	-	-5,42 [-15,87; 5,03]	4,05 [-7,67; 15,78]; 0,4948
	Zyklus 24 Tag 1	-	-1,46 [-7,03; 4,11]	-	-5,53 [-16,46; 5,40]	4,07 [-8,20; 16,34]; 0,5123
	Zyklus 25 Tag 1	-	-1,56 [-7,36; 4,25]	-	-5,64 [-17,06; 5,78]	4,09 [-8,72; 16,89]; 0,5286
	Zyklus 26 Tag 1	-	-1,65 [-7,69; 4,40]	-	-5,75 [-17,65; 6,15]	4,10 [-9,25; 17,45]; 0,5439
	Zyklus 27 Tag 1	-	-1,74 [-8,03; 4,54]	-	-5,86 [-18,25; 6,53]	4,12 [-9,77; 18,01]; 0,5582
	Gesamt	191	-0,09 [-1,67; 1,49]	165	-3,87 [-6,09; -1,64]	**3,78 [1,05; 6,50]; 0,0068** 0,29 [0,09; 0,50]
CCS	Zyklus 1 Tag 1	-	0,41 [0,00; 0,83]	-	-1,12 [-1,61; -0,63]	1,54 [0,90; 2,18]; <0,0001
	Zyklus 2 Tag 1	-	0,46 [0,07; 0,86]	-	-1,15 [-1,60; -0,69]	1,61 [1,01; 2,21]; <0,0001
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,51 [0,11; 0,91]	-	-1,17 [-1,66; -0,68]	1,68 [1,05; 2,32]; <0,0001
	Zyklus 4 Tag 1	-	0,56 [0,13; 0,98]	-	-1,20 [-1,78; -0,61]	1,75 [1,03; 2,48]; <0,0001
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,60 [0,13; 1,07]	-	-1,22 [-1,94; -0,51]	1,82 [0,97; 2,68]; <0,0001
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,65 [0,12; 1,17]	-	-1,25 [-2,11; -0,38]	1,90 [0,88; 2,91]; 0,0003

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 7 Tag 1	-	0,70 [0,11; 1,28]	-	-1,27 [-2,30; -0,24]	1,97 [0,78; 3,15]; 0,0013
	Zyklus 8 Tag 1	-	0,74 [0,08; 1,40]	-	-1,30 [-2,49; -0,10]	2,04 [0,67; 3,40]; 0,0039
	Zyklus 9 Tag 1	-	0,79 [0,05; 1,53]	-	-1,32 [-2,69; 0,05]	2,11 [0,55; 3,66]; 0,0084
	Zyklus 10 Tag 1	-	0,84 [0,02; 1,65]	-	-1,34 [-2,89; 0,20]	2,18 [0,43; 3,93]; 0,0150
	Zyklus 11 Tag 1	-	0,88 [-0,02; 1,78]	-	-1,37 [-3,09; 0,35]	2,25 [0,31; 4,19]; 0,0236
	Zyklus 12 Tag 1	-	0,93 [-0,05; 1,91]	-	-1,39 [-3,29; 0,51]	2,32 [0,18; 4,46]; 0,0337
	Zyklus 13 Tag 1	-	0,98 [-0,09; 2,05]	-	-1,42 [-3,50; 0,66]	2,39 [0,06; 4,73]; 0,0449
	Zyklus 14 Tag 1	-	1,02 [-0,13; 2,18]	-	-1,44 [-3,70; 0,82]	2,47 [-0,07; 5,00]; 0,0568
	Zyklus 15 Tag 1	-	1,07 [-0,17; 2,31]	-	-1,47 [-3,91; 0,97]	2,54 [-0,20; 5,28]; 0,0690
	Zyklus 16 Tag 1	-	1,12 [-0,22; 2,45]	-	-1,49 [-4,11; 1,13]	2,61 [-0,33; 5,55]; 0,0814
	Zyklus 17 Tag 1	-	1,16 [-0,26; 2,58]	-	-1,52 [-4,32; 1,29]	2,68 [-0,46; 5,82]; 0,0937
	Zyklus 18 Tag 1	-	1,21 [-0,30; 2,72]	-	-1,54 [-4,53; 1,45]	2,75 [-0,59; 6,10]; 0,1058
	Zyklus 19 Tag 1	-	1,26 [-0,34; 2,86]	-	-1,56 [-4,73; 1,60]	2,82 [-0,73; 6,37]; 0,1176
	Zyklus 20 Tag 1	-	1,30 [-0,39; 2,99]	-	-1,59 [-4,94; 1,76]	2,89 [-0,86; 6,65]; 0,1289
	Zyklus 21 Tag 1	-	1,35 [-0,43; 3,13]	-	-1,61 [-5,15; 1,92]	2,96 [-0,99; 6,92]; 0,1399
	Zyklus 22 Tag 1	-	1,40 [-0,47; 3,27]	-	-1,64 [-5,35; 2,08]	3,04 [-1,12; 7,20]; 0,1504

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 23 Tag 1	-	1,44 [-0,52; 3,41]	-	-1,66 [-5,56; 2,24]	3,11 [-1,26; 7,47]; 0,1605
	Zyklus 24 Tag 1	-	1,49 [-0,56; 3,54]	-	-1,69 [-5,77; 2,40]	3,18 [-1,39; 7,75]; 0,1702
	Zyklus 25 Tag 1	-	1,54 [-0,61; 3,68]	-	-1,71 [-5,98; 2,55]	3,25 [-1,52; 8,02]; 0,1794
	Zyklus 26 Tag 1	-	1,59 [-0,65; 3,82]	-	-1,74 [-6,18; 2,71]	3,32 [-1,66; 8,30]; 0,1882
	Zyklus 27 Tag 1	-	1,63 [-0,69; 3,96]	-	-1,76 [-6,39; 2,87]	3,39 [-1,79; 8,57]; 0,1966
	Gesamt	190	0,35 [-0,13; 0,83]	167	-1,48 [-2,23; -0,74]	**1,84 [0,95; 2,72]; <0,0001** **0,44 [0,23; 0,65]**
TOI-C	Zyklus 1 Tag 1	-	0,41 [-0,78; 1,61]	-	-3,28 [-4,67; -1,89]	3,69 [1,86; 5,53]; <0,0001
	Zyklus 2 Tag 1	-	0,39 [-0,78; 1,56]	-	-3,51 [-4,84; -2,19]	3,91 [2,14; 5,68]; <0,0001
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,37 [-0,82; 1,56]	-	-3,75 [-5,16; -2,33]	4,12 [2,27; 5,97]; <0,0001
	Zyklus 4 Tag 1	-	0,35 [-0,90; 1,60]	-	-3,98 [-5,62; -2,34]	4,33 [2,27; 6,40]; <0,0001
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,33 [-1,02; 1,69]	-	-4,22 [-6,16; -2,27]	4,55 [2,17; 6,92]; 0,0002
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,31 [-1,18; 1,80]	-	-4,45 [-6,76; -2,14]	4,76 [2,01; 7,51]; 0,0008
	Zyklus 7 Tag 1	-	0,29 [-1,35; 1,93]	-	-4,68 [-7,39; -1,97]	4,97 [1,80; 8,14]; 0,0024
	Zyklus 8 Tag 1	-	0,27 [-1,55; 2,08]	-	-4,92 [-8,04; -1,79]	5,19 [1,57; 8,80]; 0,0053
	Zyklus 9 Tag 1	-	0,25 [-1,75; 2,25]	-	-5,15 [-8,70; -1,60]	5,40 [1,32; 9,48]; 0,0100
	Zyklus 10 Tag 1	-	0,23 [-1,97; 2,42]	-	-5,39 [-9,37; -1,40]	5,61 [1,06; 10,16]; 0,0162

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 11 Tag 1	-	0,20 [-2,19; 2,60]	-	-5,62 [-10,05; -1,19]	5,82 [0,79; 10,86]; 0,0239
	Zyklus 12 Tag 1	-	0,18 [-2,42; 2,79]	-	-5,85 [-10,73; -0,98]	6,04 [0,51; 11,57]; 0,0327
	Zyklus 13 Tag 1	-	0,16 [-2,65; 2,98]	-	-6,09 [-11,41; -0,76]	6,25 [0,23; 12,27]; 0,0421
	Zyklus 14 Tag 1	-	0,14 [-2,89; 3,17]	-	-6,32 [-12,10; -0,54]	6,46 [-0,06; 12,99]; 0,0521
	Zyklus 15 Tag 1	-	0,12 [-3,13; 3,37]	-	-6,56 [-12,79; -0,32]	6,68 [-0,35; 13,70]; 0,0623
	Zyklus 16 Tag 1	-	0,10 [-3,37; 3,57]	-	-6,79 [-13,48; -0,10]	6,89 [-0,64; 14,42]; 0,0725
	Zyklus 17 Tag 1	-	0,08 [-3,61; 3,77]	-	-7,02 [-14,17; 0,12]	7,10 [-0,94; 15,14]; 0,0826
	Zyklus 18 Tag 1	-	0,06 [-3,85; 3,97]	-	-7,26 [-14,86; 0,34]	7,32 [-1,23; 15,86]; 0,0925
	Zyklus 19 Tag 1	-	0,04 [-4,10; 4,17]	-	-7,49 [-15,55; 0,57]	7,53 [-1,53; 16,59]; 0,1021
	Zyklus 20 Tag 1	-	0,02 [-4,34; 4,38]	-	-7,73 [-16,25; 0,79]	7,74 [-1,83; 17,31]; 0,1114
	Zyklus 21 Tag 1	-	-0,01 [-4,59; 4,58]	-	-7,96 [-16,94; 1,02]	7,96 [-2,13; 18,04]; 0,1204
	Zyklus 22 Tag 1	-	-0,03 [-4,84; 4,79]	-	-8,19 [-17,63; 1,25]	8,17 [-2,43; 18,76]; 0,1290
	Zyklus 23 Tag 1	-	-0,05 [-5,09; 4,99]	-	-8,43 [-18,33; 1,47]	8,38 [-2,73; 19,49]; 0,1373
	Zyklus 24 Tag 1	-	-0,07 [-5,34; 5,20]	-	-8,66 [-19,02; 1,70]	8,59 [-3,03; 20,22]; 0,1452
	Zyklus 25 Tag 1	-	-0,09 [-5,59; 5,41]	-	-8,90 [-19,72; 1,93]	8,81 [-3,33; 20,95]; 0,1528
	Zyklus 26 Tag 1	-	-0,11 [-5,84; 5,62]	-	-9,13 [-20,42; 2,15]	9,02 [-3,63; 21,67]; 0,1600

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 27 Tag 1	-	-0,13 [-6,09; 5,82]	-	-9,36 [-21,11; 2,38]	9,23 [-3,94; 22,40]; 0,1669
	Gesamt	190	-0,23 [-1,61; 1,16]	166	-4,81 [-6,83; -2,80]	**4,59 [2,15; 7,03]; 0,0003** 0,40 [0,19; 0,61]
PWB	Zyklus 1 Tag 1	-	0,51 [-0,03; 1,04]	-	-1,17 [-1,79; -0,55]	1,68 [0,86; 2,50]; <0,0001
	Zyklus 2 Tag 1	-	0,46 [-0,05; 0,97]	-	-1,20 [-1,79; -0,62]	1,66 [0,89; 2,44]; <0,0001
	Zyklus 3 Tag 1	-	0,41 [-0,09; 0,91]	-	-1,24 [-1,83; -0,65]	1,65 [0,87; 2,43]; <0,0001
	Zyklus 4 Tag 1	-	0,36 [-0,14; 0,87]	-	-1,27 [-1,92; -0,63]	1,64 [0,82; 2,46]; 0,0001
	Zyklus 5 Tag 1	-	0,32 [-0,20; 0,84]	-	-1,31 [-2,05; -0,57]	1,62 [0,72; 2,53]; 0,0005
	Zyklus 6 Tag 1	-	0,27 [-0,28; 0,82]	-	-1,34 [-2,20; -0,49]	1,61 [0,60; 2,63]; 0,0020
	Zyklus 7 Tag 1	-	0,22 [-0,37; 0,81]	-	-1,38 [-2,36; -0,39]	1,60 [0,45; 2,75]; 0,0067
	Zyklus 8 Tag 1	-	0,17 [-0,46; 0,81]	-	-1,41 [-2,54; -0,28]	1,59 [0,29; 2,88]; 0,0168
	Zyklus 9 Tag 1	-	0,13 [-0,56; 0,81]	-	-1,45 [-2,72; -0,17]	1,57 [0,12; 3,02]; 0,0338
	Zyklus 10 Tag 1	-	0,08 [-0,67; 0,82]	-	-1,48 [-2,91; -0,05]	1,56 [-0,05; 3,17]; 0,0579
	Zyklus 11 Tag 1	-	0,03 [-0,78; 0,84]	-	-1,52 [-3,10; 0,07]	1,55 [-0,23; 3,33]; 0,0879
	Zyklus 12 Tag 1	-	-0,02 [-0,89; 0,86]	-	-1,55 [-3,30; 0,20]	1,53 [-0,42; 3,49]; 0,1222
	Zyklus 13 Tag 1	-	-0,07 [-1,01; 0,88]	-	-1,59 [-3,49; 0,32]	1,52 [-0,61; 3,65]; 0,1589
	Zyklus 14 Tag 1	-	-0,11 [-1,13; 0,90]	-	-1,62 [-3,69; 0,45]	1,51 [-0,80; 3,81]; 0,1968

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 15 Tag 1	-	-0,16 [-1,25; 0,93]	-	-1,65 [-3,89; 0,58]	1,49 [-0,99; 3,98]; 0,2346
	Zyklus 16 Tag 1	-	-0,21 [-1,37; 0,95]	-	-1,69 [-4,09; 0,71]	1,48 [-1,18; 4,14]; 0,2716
	Zyklus 17 Tag 1	-	-0,26 [-1,49; 0,98]	-	-1,72 [-4,29; 0,84]	1,47 [-1,38; 4,31]; 0,3072
	Zyklus 18 Tag 1	-	-0,30 [-1,61; 1,01]	-	-1,76 [-4,49; 0,97]	1,45 [-1,57; 4,48]; 0,3413
	Zyklus 19 Tag 1	-	-0,35 [-1,74; 1,03]	-	-1,79 [-4,69; 1,10]	1,44 [-1,77; 4,65]; 0,3736
	Zyklus 20 Tag 1	-	-0,40 [-1,86; 1,06]	-	-1,83 [-4,89; 1,23]	1,43 [-1,96; 4,82]; 0,4041
	Zyklus 21 Tag 1	-	-0,45 [-1,99; 1,09]	-	-1,86 [-5,09; 1,37]	1,42 [-2,16; 4,99]; 0,4328
	Zyklus 22 Tag 1	-	-0,49 [-2,11; 1,12]	-	-1,90 [-5,29; 1,50]	1,40 [-2,36; 5,16]; 0,4597
	Zyklus 23 Tag 1	-	-0,54 [-2,24; 1,15]	-	-1,93 [-5,50; 1,63]	1,39 [-2,56; 5,34]; 0,4850
	Zyklus 24 Tag 1	-	-0,59 [-2,36; 1,18]	-	-1,97 [-5,70; 1,77]	1,38 [-2,75; 5,51]; 0,5087
	Zyklus 25 Tag 1	-	-0,64 [-2,49; 1,21]	-	-2,00 [-5,90; 1,90]	1,36 [-2,95; 5,68]; 0,5310
	Zyklus 26 Tag 1	-	-0,69 [-2,62; 1,25]	-	-2,04 [-6,10; 2,03]	1,35 [-3,15; 5,85]; 0,5518
	Zyklus 27 Tag 1	-	-0,73 [-2,74; 1,28]	-	-2,07 [-6,31; 2,17]	1,34 [-3,35; 6,02]; 0,5714
	Gesamt	193	-0,02 [-0,55; 0,51]	166	-1,64 [-2,40; -0,89]	**1,62 [0,70; 2,54]; 0,0006** 0,37 [0,16; 0,58]
SWB	Zyklus 1 Tag 1	-	-0,67 [-1,17; -0,16]	-	-0,75 [-1,33; -0,16]	0,08 [-0,69; 0,85]; 0,8386
	Zyklus 2 Tag 1	-	-0,69 [-1,18; -0,20]	-	-0,92 [-1,48; -0,36]	0,23 [-0,52; 0,97]; 0,5502

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 3 Tag 1	-	-0,71 [-1,20; -0,22]	-	-1,08 [-1,66; -0,51]	0,37 [-0,38; 1,13]; 0,3325
	Zyklus 4 Tag 1	-	-0,73 [-1,23; -0,23]	-	-1,25 [-1,88; -0,62]	0,52 [-0,28; 1,32]; 0,2039
	Zyklus 5 Tag 1	-	-0,75 [-1,27; -0,23]	-	-1,42 [-2,13; -0,71]	0,67 [-0,21; 1,55]; 0,1374
	Zyklus 6 Tag 1	-	-0,77 [-1,32; -0,23]	-	-1,59 [-2,41; -0,77]	0,81 [-0,17; 1,80]; 0,1038
	Zyklus 7 Tag 1	-	-0,80 [-1,38; -0,22]	-	-1,76 [-2,69; -0,82]	0,96 [-0,14; 2,06]; 0,0865
	Zyklus 8 Tag 1	-	-0,82 [-1,44; -0,20]	-	-1,93 [-2,99; -0,86]	1,11 [-0,12; 2,34]; 0,0772
	Zyklus 9 Tag 1	-	-0,84 [-1,51; -0,17]	-	-2,09 [-3,29; -0,90]	1,25 [-0,11; 2,62]; 0,0721
	Zyklus 10 Tag 1	-	-0,86 [-1,58; -0,14]	-	-2,26 [-3,59; -0,93]	1,40 [-0,11; 2,91]; 0,0693
	Zyklus 11 Tag 1	-	-0,88 [-1,66; -0,11]	-	-2,43 [-3,90; -0,96]	1,55 [-0,11; 3,21]; 0,0678
	Zyklus 12 Tag 1	-	-0,90 [-1,73; -0,07]	-	-2,60 [-4,21; -0,98]	1,69 [-0,12; 3,51]; 0,0671
	Zyklus 13 Tag 1	-	-0,93 [-1,81; -0,04]	-	-2,77 [-4,53; -1,01]	1,84 [-0,13; 3,81]; 0,0668
	Zyklus 14 Tag 1	-	-0,95 [-1,90; 0,00]	-	-2,93 [-4,84; -1,03]	1,99 [-0,14; 4,12]; 0,0669
	Zyklus 15 Tag 1	-	-0,97 [-1,98; 0,04]	-	-3,10 [-5,16; -1,05]	2,14 [-0,15; 4,42]; 0,0671
	Zyklus 16 Tag 1	-	-0,99 [-2,06; 0,08]	-	-3,27 [-5,47; -1,07]	2,28 [-0,17; 4,73]; 0,0675
	Zyklus 17 Tag 1	-	-1,01 [-2,15; 0,13]	-	-3,44 [-5,79; -1,09]	2,43 [-0,18; 5,04]; 0,0679
	Zyklus 18 Tag 1	-	-1,03 [-2,24; 0,17]	-	-3,61 [-6,11; -1,11]	2,58 [-0,20; 5,35]; 0,0684

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 19 Tag 1	-	-1,05 [-2,32; 0,22]	-	-3,78 [-6,42; -1,13]	2,72 [-0,21; 5,66]; 0,0689
	Zyklus 20 Tag 1	-	-1,08 [-2,41; 0,26]	-	-3,94 [-6,74; -1,15]	2,87 [-0,23; 5,97]; 0,0694
	Zyklus 21 Tag 1	-	-1,10 [-2,50; 0,31]	-	-4,11 [-7,06; -1,16]	3,02 [-0,25; 6,28]; 0,0698
	Zyklus 22 Tag 1	-	-1,12 [-2,59; 0,35]	-	-4,28 [-7,38; -1,18]	3,16 [-0,27; 6,59]; 0,0703
	Zyklus 23 Tag 1	-	-1,14 [-2,68; 0,40]	-	-4,45 [-7,70; -1,20]	3,31 [-0,28; 6,90]; 0,0708
	Zyklus 24 Tag 1	-	-1,16 [-2,77; 0,44]	-	-4,62 [-8,02; -1,22]	3,46 [-0,30; 7,22]; 0,0713
	Zyklus 25 Tag 1	-	-1,18 [-2,86; 0,49]	-	-4,79 [-8,34; -1,23]	3,60 [-0,32; 7,53]; 0,0717
	Zyklus 26 Tag 1	-	-1,20 [-2,95; 0,54]	-	-4,95 [-8,66; -1,25]	3,75 [-0,34; 7,84]; 0,0721
	Zyklus 27 Tag 1	-	-1,23 [-3,04; 0,59]	-	-5,12 [-8,98; -1,27]	3,90 [-0,36; 8,15]; 0,0725
	Gesamt	193	-0,72 [-1,25; -0,20]	167	-1,42 [-2,15; -0,69]	0,69 [-0,20; 1,59]; 0,1294
EWB	Zyklus 1 Tag 1	-	1,31 [0,91; 1,72]	-	-0,06 [-0,52; 0,40]	1,37 [0,76; 1,99]; <0,0001
	Zyklus 2 Tag 1	-	1,31 [0,92; 1,69]	-	0,21 [-0,23; 0,64]	1,10 [0,52; 1,69]; 0,0002
	Zyklus 3 Tag 1	-	1,30 [0,92; 1,68]	-	0,47 [0,02; 0,92]	0,83 [0,24; 1,42]; 0,0060
	Zyklus 4 Tag 1	-	1,30 [0,91; 1,69]	-	0,74 [0,23; 1,24]	0,56 [-0,08; 1,20]; 0,0859
	Zyklus 5 Tag 1	-	1,29 [0,88; 1,70]	-	1,00 [0,41; 1,59]	0,29 [-0,43; 1,01]; 0,4313
	Zyklus 6 Tag 1	-	1,29 [0,84; 1,73]	-	1,27 [0,58; 1,96]	0,02 [-0,80; 0,84]; 0,9697

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 7 Tag 1	-	1,28 [0,80; 1,76]	-	1,54 [0,73; 2,34]	-0,26 [-1,19; 0,68]; 0,5913
	Zyklus 8 Tag 1	-	1,27 [0,75; 1,80]	-	1,80 [0,87; 2,73]	-0,53 [-1,59; 0,54]; 0,3302
	Zyklus 9 Tag 1	-	1,27 [0,69; 1,84]	-	2,07 [1,01; 3,12]	-0,80 [-2,00; 0,40]; 0,1907
	Zyklus 10 Tag 1	-	1,26 [0,63; 1,89]	-	2,33 [1,15; 3,52]	-1,07 [-2,41; 0,27]; 0,1167
	Zyklus 11 Tag 1	-	1,26 [0,57; 1,94]	-	2,60 [1,28; 3,91]	-1,34 [-2,83; 0,14]; 0,0759
	Zyklus 12 Tag 1	-	1,25 [0,50; 2,00]	-	2,86 [1,42; 4,31]	-1,61 [-3,25; 0,02]; 0,0522
	Zyklus 13 Tag 1	-	1,24 [0,43; 2,05]	-	3,13 [1,55; 4,71]	-1,89 [-3,66; -0,11]; 0,0378
	Zyklus 14 Tag 1	-	1,24 [0,37; 2,11]	-	3,40 [1,68; 5,12]	-2,16 [-4,09; -0,23]; 0,0285
	Zyklus 15 Tag 1	-	1,23 [0,30; 2,17]	-	3,66 [1,81; 5,52]	-2,43 [-4,51; -0,35]; 0,0222
	Zyklus 16 Tag 1	-	1,23 [0,23; 2,23]	-	3,93 [1,94; 5,92]	-2,70 [-4,93; -0,47]; 0,0179
	Zyklus 17 Tag 1	-	1,22 [0,15; 2,29]	-	4,19 [2,06; 6,32]	-2,97 [-5,35; -0,59]; 0,0148
	Zyklus 18 Tag 1	-	1,21 [0,08; 2,35]	-	4,46 [2,19; 6,73]	-3,25 [-5,78; -0,71]; 0,0125
	Zyklus 19 Tag 1	-	1,21 [0,01; 2,41]	-	4,73 [2,32; 7,13]	-3,52 [-6,20; -0,83]; 0,0107
	Zyklus 20 Tag 1	-	1,20 [-0,06; 2,47]	-	4,99 [2,45; 7,54]	-3,79 [-6,63; -0,95]; 0,0093
	Zyklus 21 Tag 1	-	1,20 [-0,14; 2,53]	-	5,26 [2,58; 7,94]	-4,06 [-7,06; -1,07]; 0,0082
	Zyklus 22 Tag 1	-	1,19 [-0,21; 2,59]	-	5,52 [2,70; 8,34]	-4,33 [-7,48; -1,18]; 0,0074

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 23 Tag 1	-	1,18 [-0,28; 2,65]	-	5,79 [2,83; 8,75]	-4,60 [-7,91; -1,30]; 0,0067
	Zyklus 24 Tag 1	-	1,18 [-0,36; 2,71]	-	6,05 [2,96; 9,15]	-4,88 [-8,33; -1,42]; 0,0061
	Zyklus 25 Tag 1	-	1,17 [-0,43; 2,78]	-	6,32 [3,08; 9,56]	-5,15 [-8,76; -1,53]; 0,0056
	Zyklus 26 Tag 1	-	1,17 [-0,51; 2,84]	-	6,59 [3,21; 9,96]	-5,42 [-9,19; -1,65]; 0,0052
	Zyklus 27 Tag 1	-	1,16 [-0,58; 2,90]	-	6,85 [3,34; 10,37]	-5,69 [-9,61; -1,77]; 0,0048
	Gesamt	191	1,19 [0,77; 1,60]	166	0,95 [0,34; 1,56]	0,24 [-0,50; 0,97]; 0,5272
FWB	Zyklus 1 Tag 1	-	-0,46 [-0,99; 0,08]	-	-0,94 [-1,56; -0,32]	0,49 [-0,33; 1,30]; 0,2453
	Zyklus 2 Tag 1	-	-0,48 [-1,01; 0,04]	-	-1,04 [-1,63; -0,45]	0,55 [-0,23; 1,34]; 0,1681
	Zyklus 3 Tag 1	-	-0,51 [-1,04; 0,02]	-	-1,13 [-1,76; -0,50]	0,62 [-0,20; 1,45]; 0,1397
	Zyklus 4 Tag 1	-	-0,54 [-1,10; 0,02]	-	-1,23 [-1,96; -0,49]	0,69 [-0,24; 1,61]; 0,1435
	Zyklus 5 Tag 1	-	-0,56 [-1,17; 0,04]	-	-1,32 [-2,20; -0,44]	0,76 [-0,31; 1,83]; 0,1644
	Zyklus 6 Tag 1	-	-0,59 [-1,26; 0,08]	-	-1,41 [-2,46; -0,37]	0,82 [-0,42; 2,07]; 0,1922
	Zyklus 7 Tag 1	-	-0,62 [-1,36; 0,13]	-	-1,51 [-2,74; -0,28]	0,89 [-0,54; 2,33]; 0,2214
	Zyklus 8 Tag 1	-	-0,64 [-1,46; 0,18]	-	-1,60 [-3,02; -0,18]	0,96 [-0,68; 2,60]; 0,2493
	Zyklus 9 Tag 1	-	-0,67 [-1,58; 0,24]	-	-1,70 [-3,31; -0,08]	1,03 [-0,83; 2,88]; 0,2747
	Zyklus 10 Tag 1	-	-0,69 [-1,69; 0,31]	-	-1,79 [-3,61; 0,03]	1,10 [-0,98; 3,17]; 0,2973

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 11 Tag 1	-	-0,72 [-1,81; 0,37]	-	-1,88 [-3,90; 0,14]	1,16 [-1,13; 3,46]; 0,3174
	Zyklus 12 Tag 1	-	-0,75 [-1,94; 0,45]	-	-1,98 [-4,20; 0,25]	1,23 [-1,29; 3,76]; 0,3352
	Zyklus 13 Tag 1	-	-0,77 [-2,06; 0,52]	-	-2,07 [-4,50; 0,36]	1,30 [-1,45; 4,05]; 0,3509
	Zyklus 14 Tag 1	-	-0,80 [-2,19; 0,59]	-	-2,17 [-4,80; 0,47]	1,37 [-1,61; 4,35]; 0,3649
	Zyklus 15 Tag 1	-	-0,82 [-2,32; 0,67]	-	-2,26 [-5,11; 0,58]	1,44 [-1,78; 4,65]; 0,3774
	Zyklus 16 Tag 1	-	-0,85 [-2,44; 0,74]	-	-2,36 [-5,41; 0,70]	1,50 [-1,94; 4,95]; 0,3885
	Zyklus 17 Tag 1	-	-0,88 [-2,57; 0,82]	-	-2,45 [-5,71; 0,81]	1,57 [-2,10; 5,25]; 0,3985
	Zyklus 18 Tag 1	-	-0,90 [-2,70; 0,90]	-	-2,54 [-6,02; 0,93]	1,64 [-2,27; 5,55]; 0,4075
	Zyklus 19 Tag 1	-	-0,93 [-2,83; 0,97]	-	-2,64 [-6,32; 1,04]	1,71 [-2,44; 5,85]; 0,4157
	Zyklus 20 Tag 1	-	-0,95 [-2,96; 1,05]	-	-2,73 [-6,62; 1,16]	1,78 [-2,60; 6,16]; 0,4231
	Zyklus 21 Tag 1	-	-0,98 [-3,09; 1,13]	-	-2,83 [-6,93; 1,28]	1,84 [-2,77; 6,46]; 0,4299
	Zyklus 22 Tag 1	-	-1,01 [-3,22; 1,21]	-	-2,92 [-7,23; 1,39]	1,91 [-2,94; 6,76]; 0,4361
	Zyklus 23 Tag 1	-	-1,03 [-3,36; 1,29]	-	-3,01 [-7,54; 1,51]	1,98 [-3,11; 7,07]; 0,4419
	Zyklus 24 Tag 1	-	-1,06 [-3,49; 1,37]	-	-3,11 [-7,84; 1,63]	2,05 [-3,27; 7,37]; 0,4471
	Zyklus 25 Tag 1	-	-1,09 [-3,62; 1,45]	-	-3,20 [-8,15; 1,74]	2,12 [-3,44; 7,67]; 0,4520
	Zyklus 26 Tag 1	-	-1,11 [-3,75; 1,53]	-	-3,30 [-8,45; 1,86]	2,18 [-3,61; 7,98]; 0,4565

BEACON CRC	Erhebungs-zeitpunkt	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
		N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
	Zyklus 27 Tag 1	-	-1,14 [-3,89; 1,61]	-	-3,39 [-8,76; 1,98]	2,25 [-3,78; 8,28]; 0,4607
	Gesamt	191	-0,70 [-1,32; -0,08]	167	-1,47 [-2,38; -0,56]	0,77 [-0,33; 1,87]; 0,1693

Statistisch signifikante (p-Wert des LS-Mean <0,05) sowie klinisch relevante (95%-KI des Hedges´g vollständig oberhalb von 0,20 bzw. unterhalb von -0,20) Behandlungsunterschiede sind jeweils im Fettdruck dargestellt.

CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SWB: Soziales und familiäres Wohlbefinden; TOI-C: FACT-C Trial Outcome Index

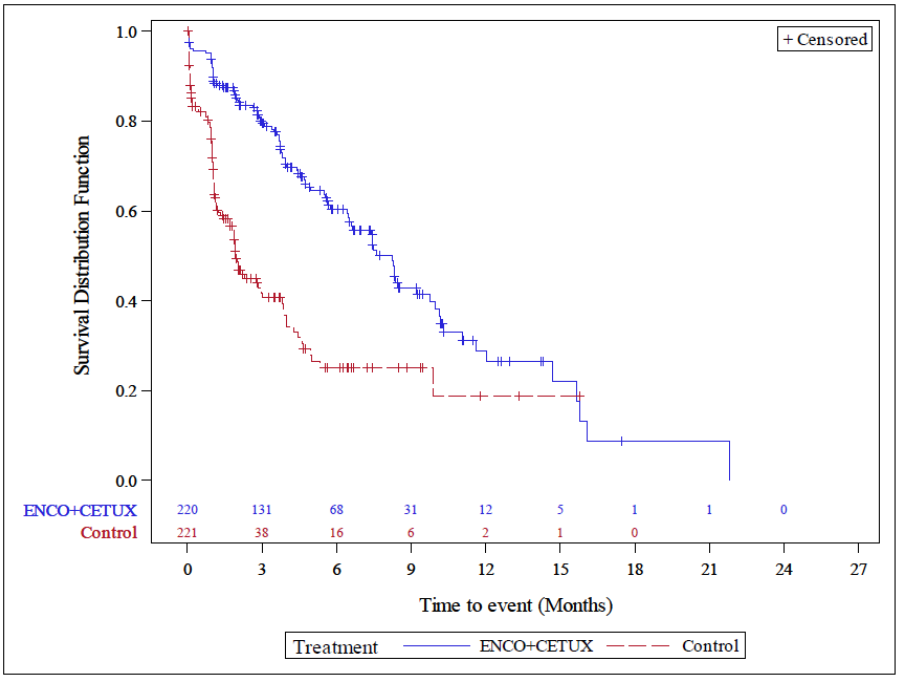


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

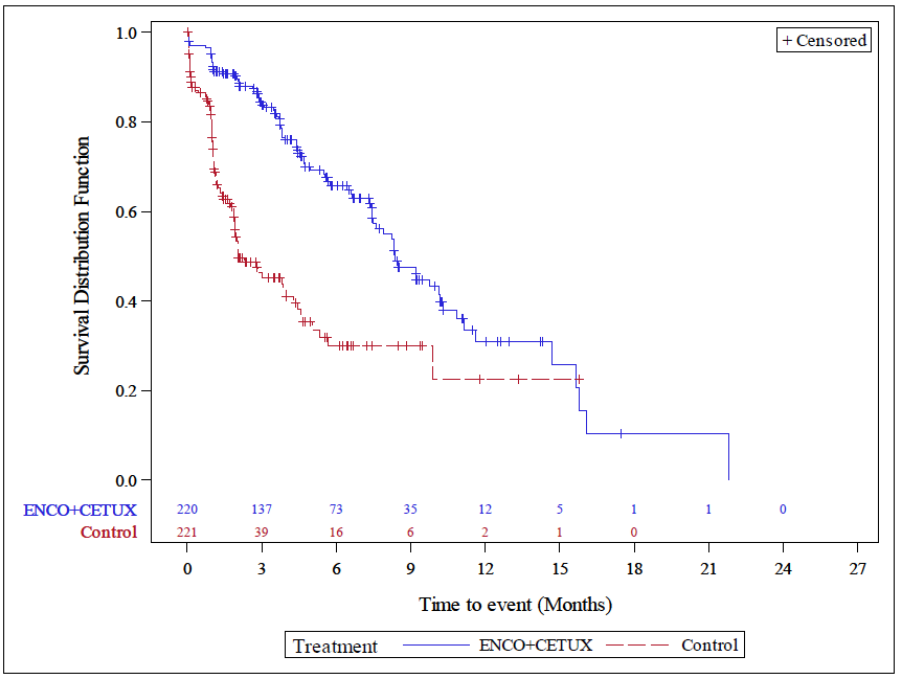


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

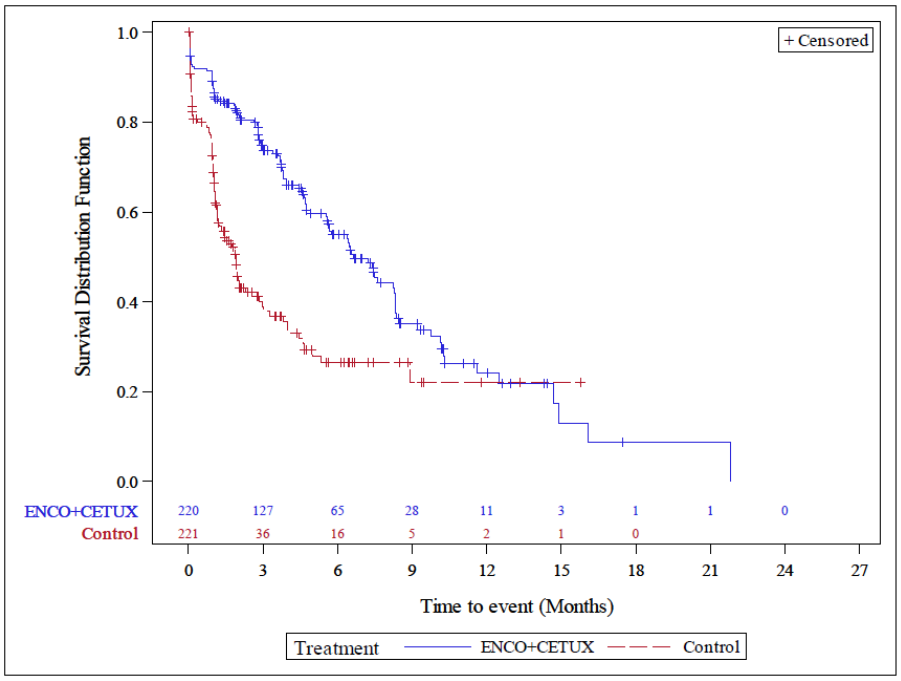


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

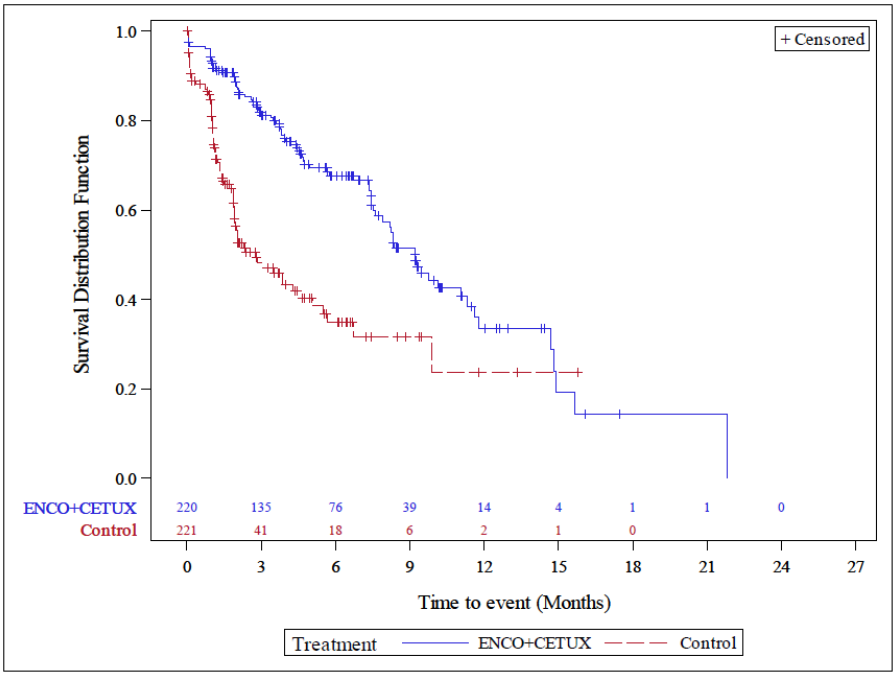


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

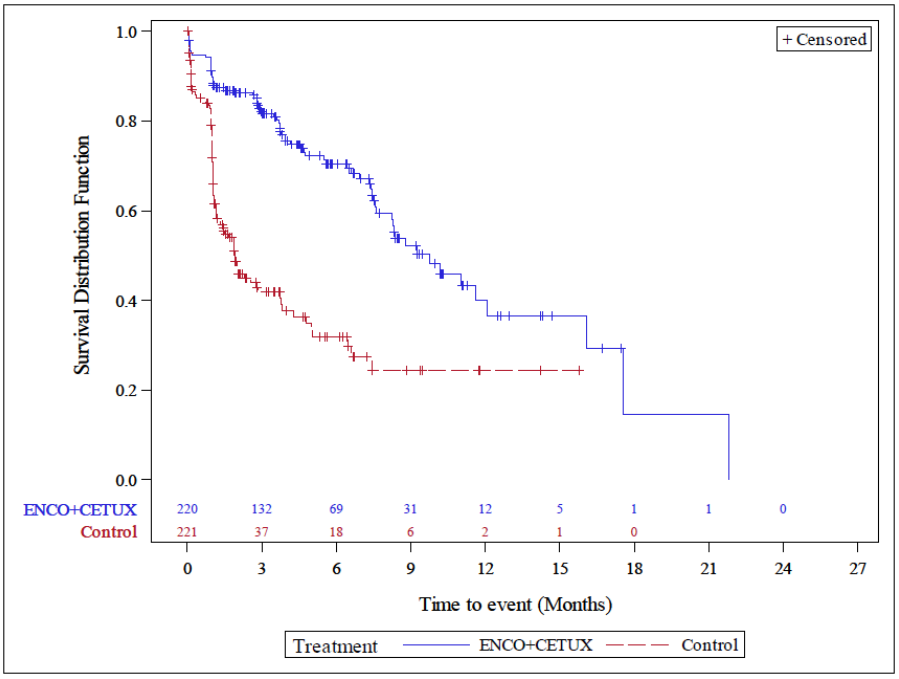


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

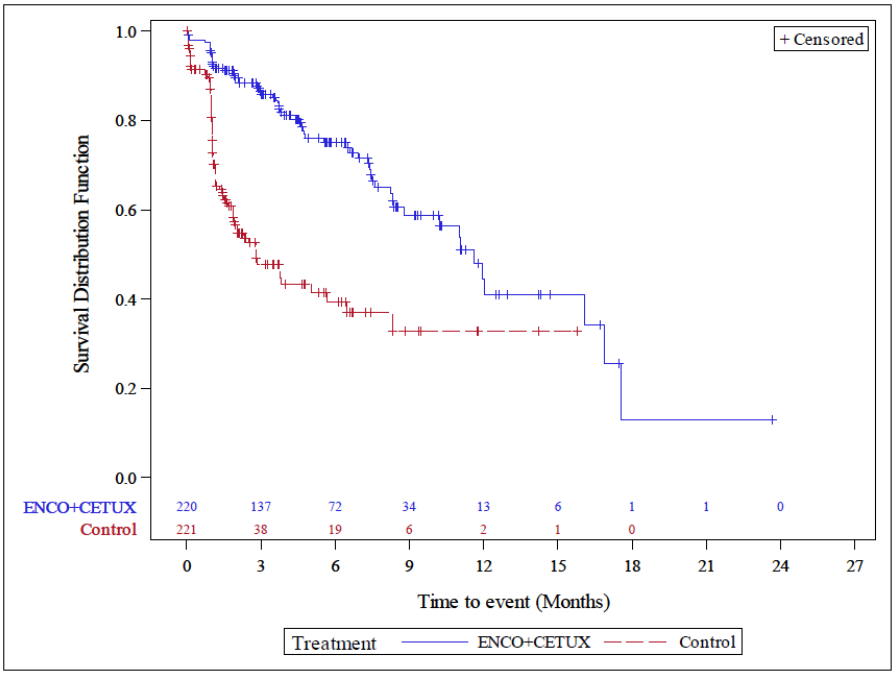


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

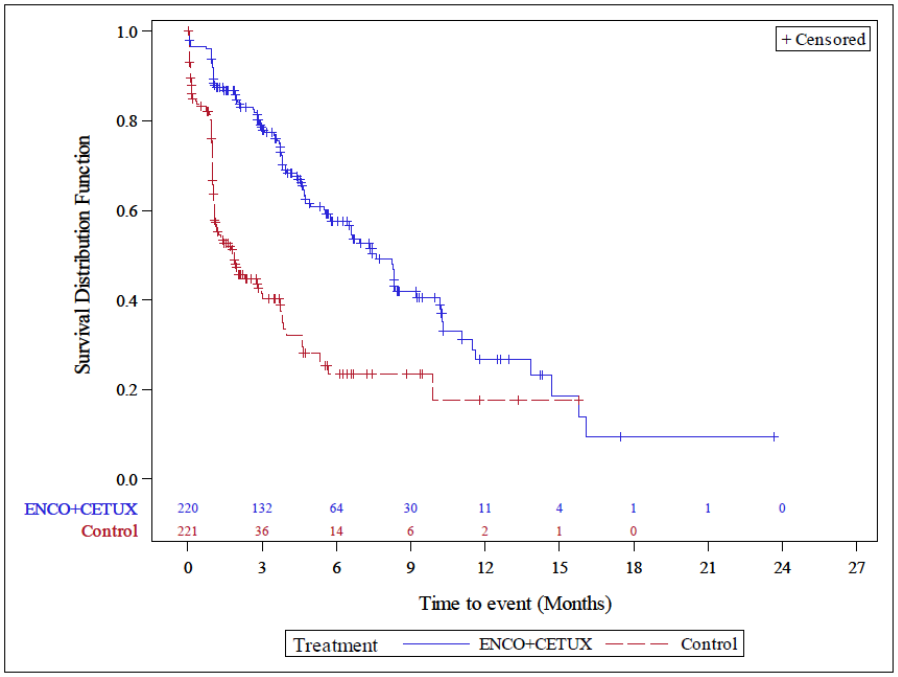


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den TOI-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

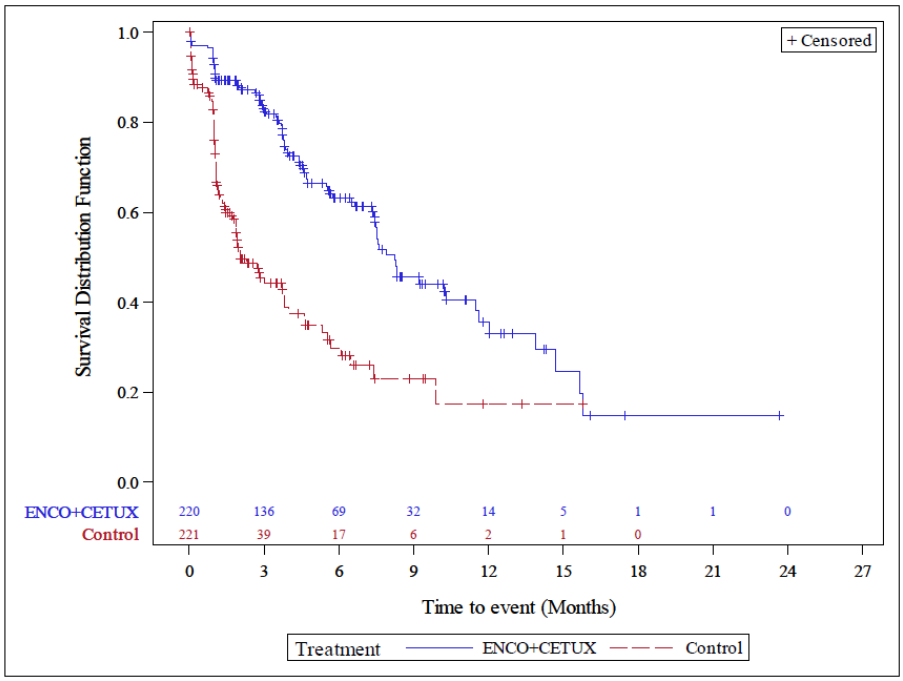


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den TOI-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

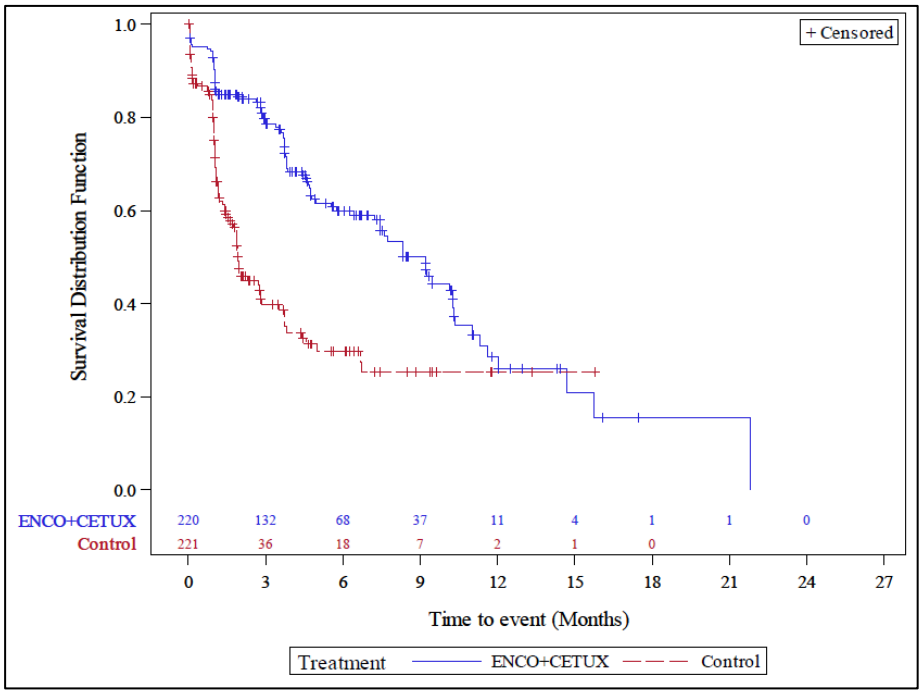


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den PWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

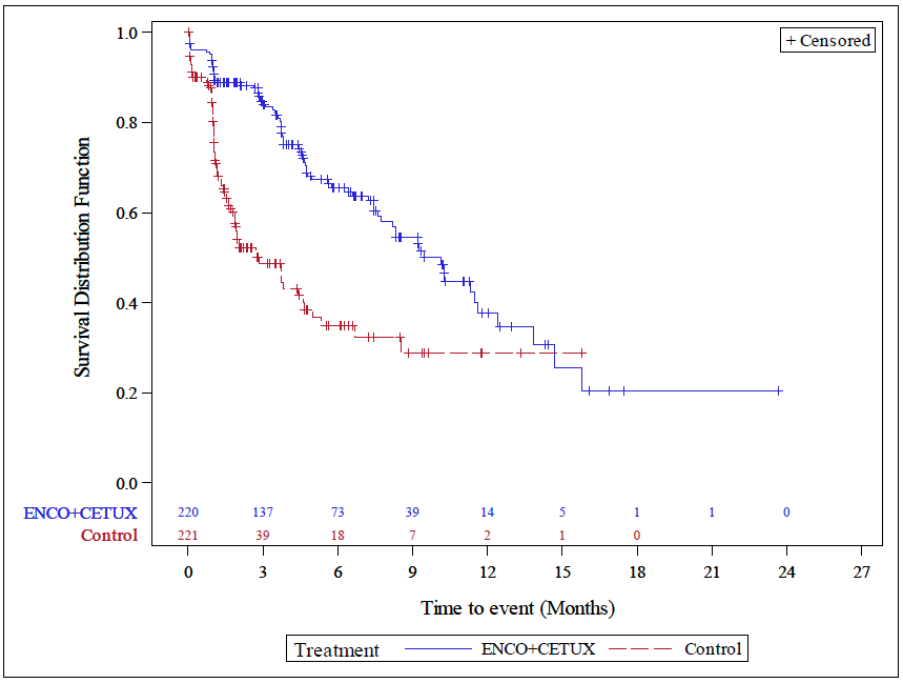


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den PWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

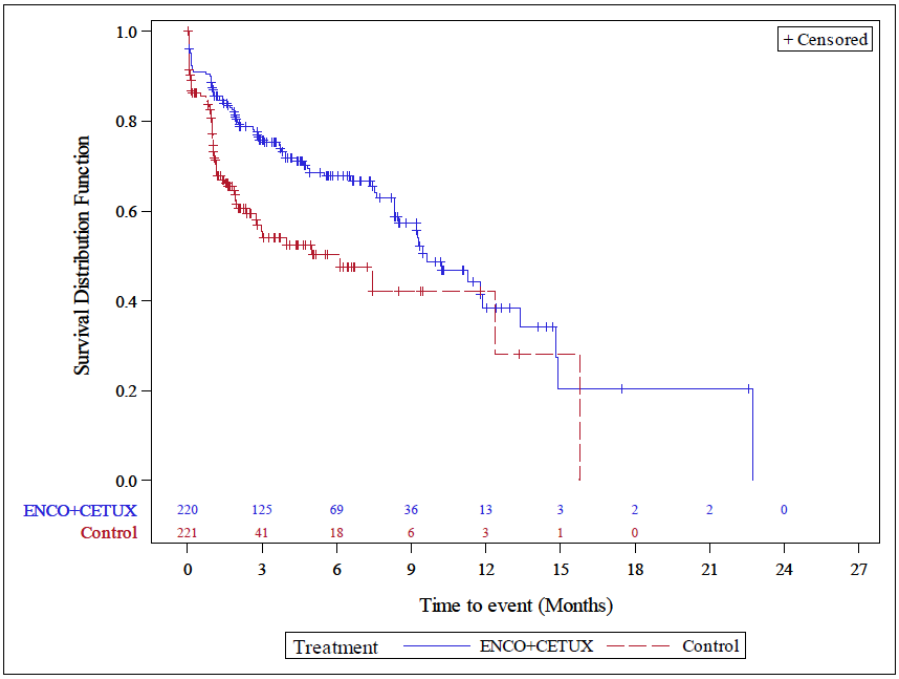


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den SWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

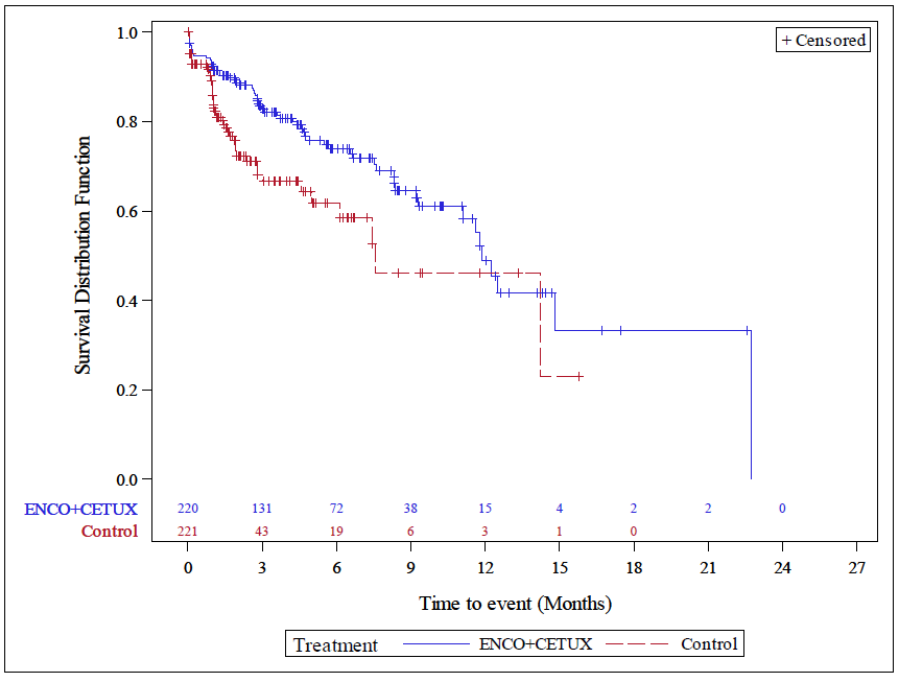


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den SWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

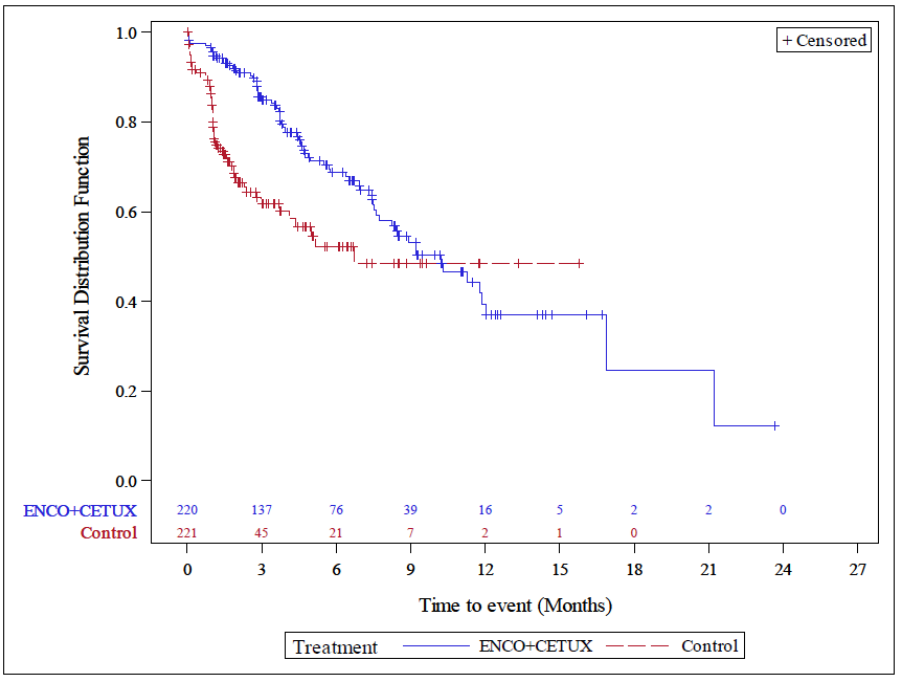


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den EWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

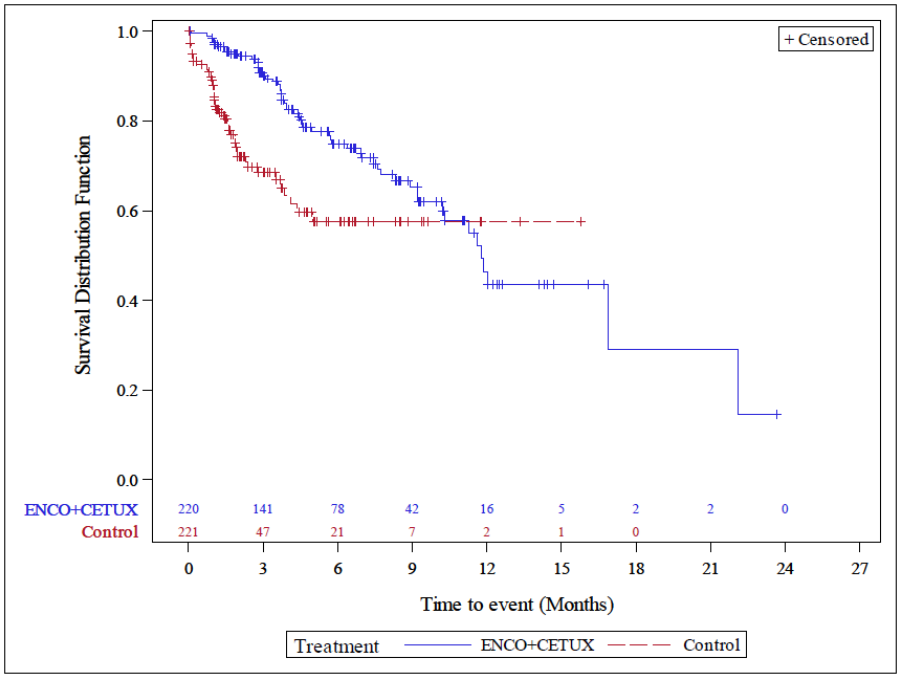


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den EWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

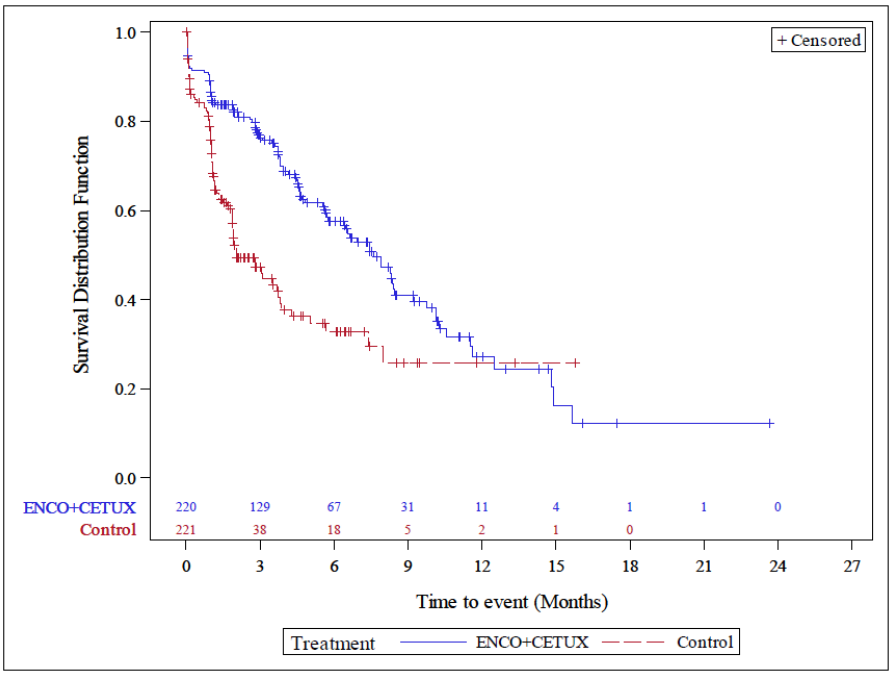


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den FWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

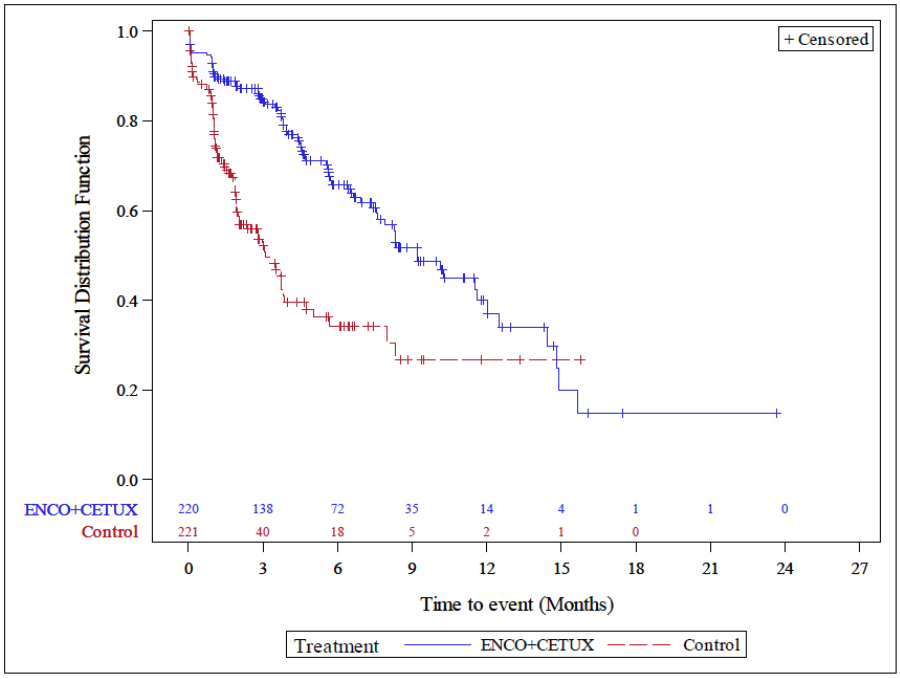


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den FWB (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

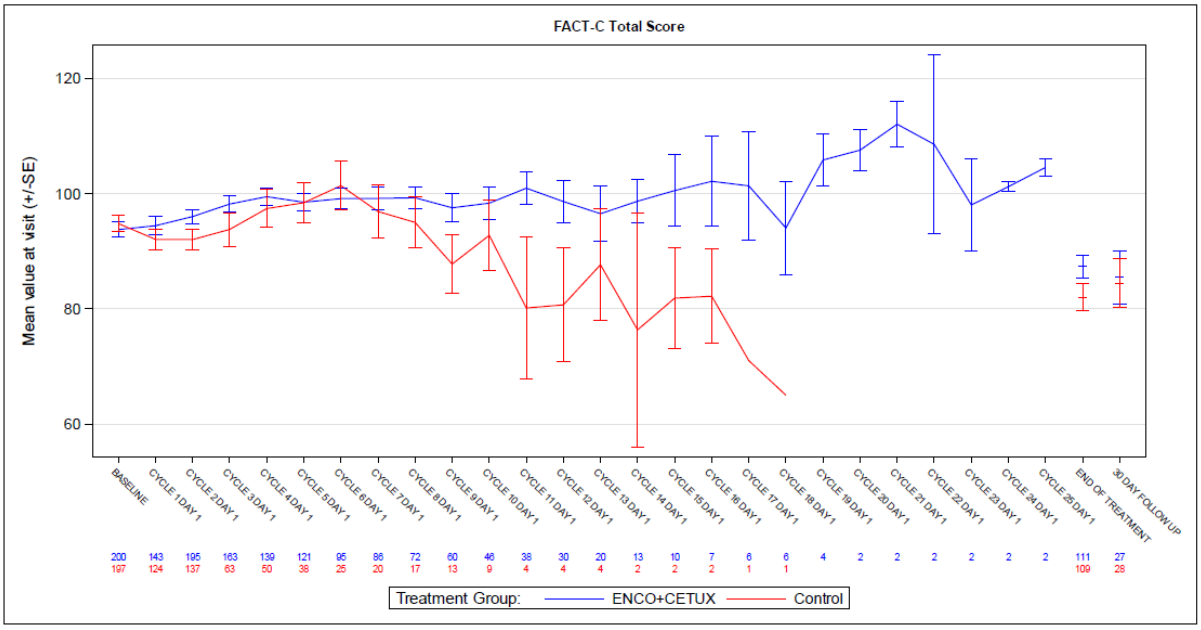


Abbildung 4-64: Deskriptiver Verlauf für den FACT-C Gesamtscore (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

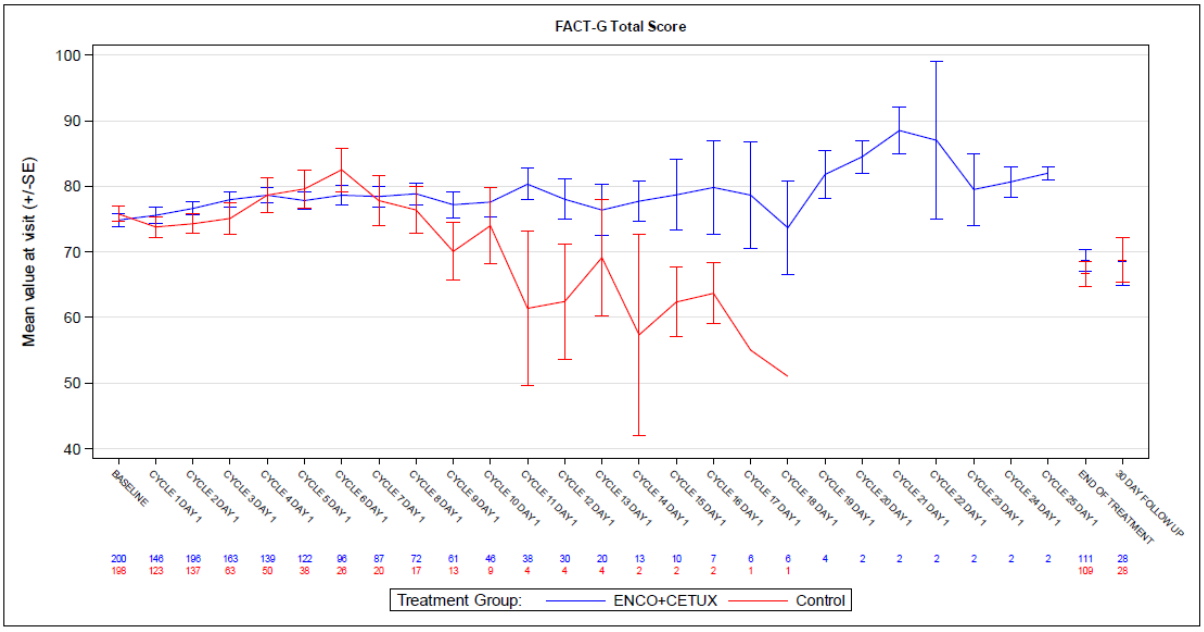


Abbildung 4-65: Deskriptiver Verlauf für den FACT-G Gesamtscore (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

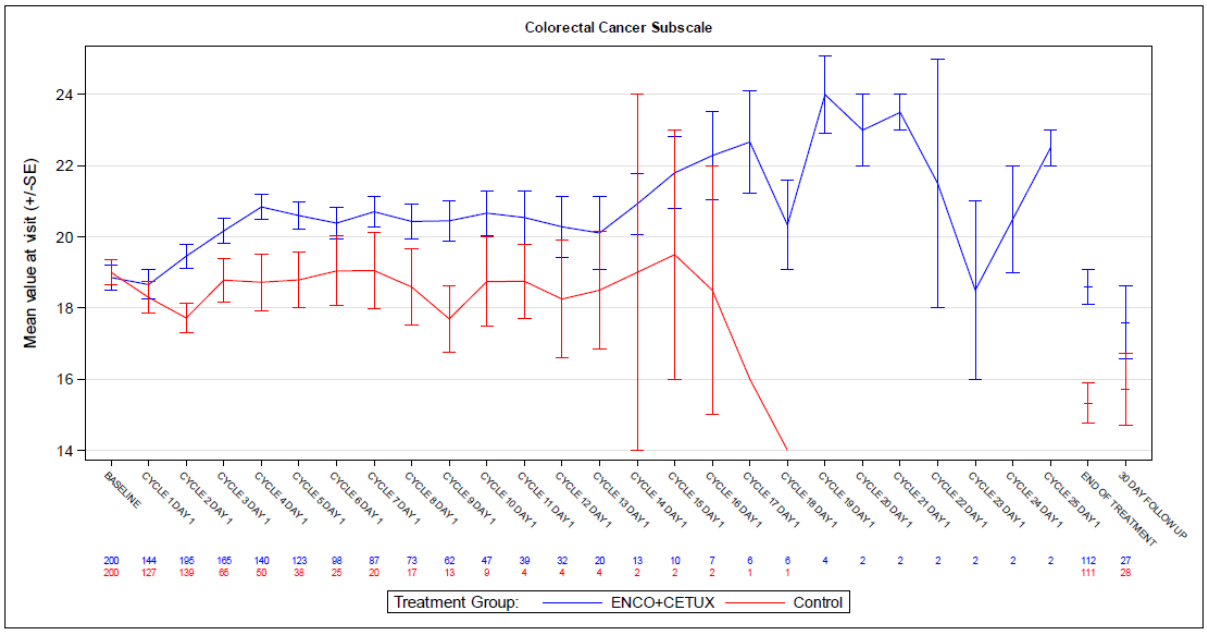


Abbildung 4-66: Deskriptiver Verlauf für die CCS (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

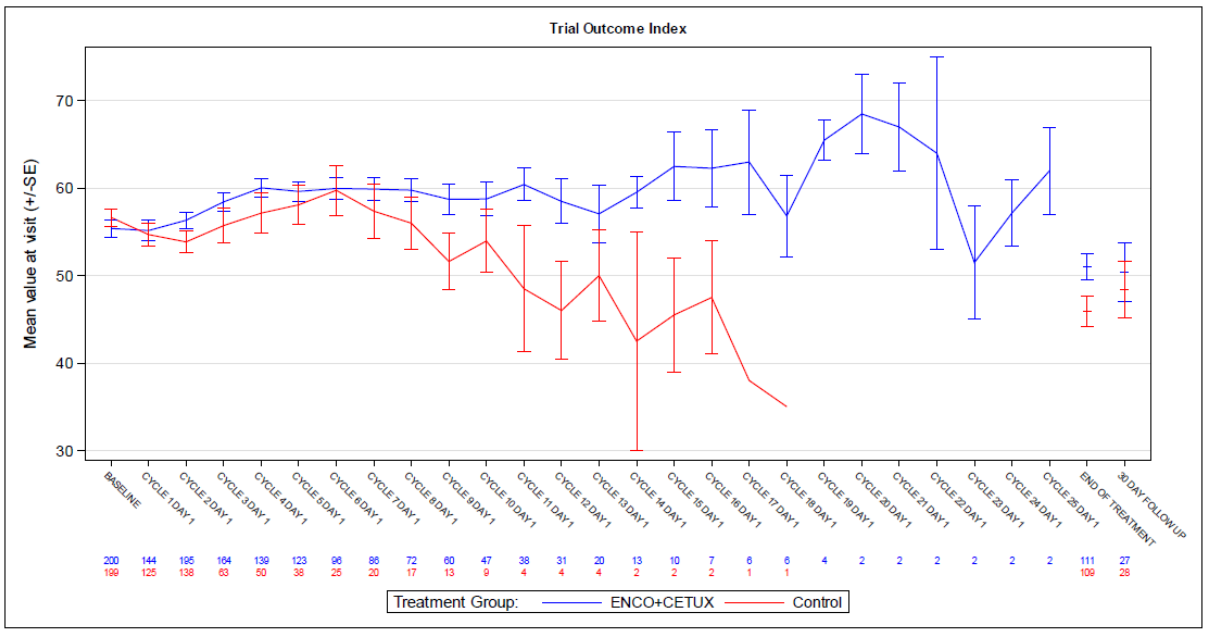


Abbildung 4-67: Deskriptiver Verlauf für den TOI-C (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

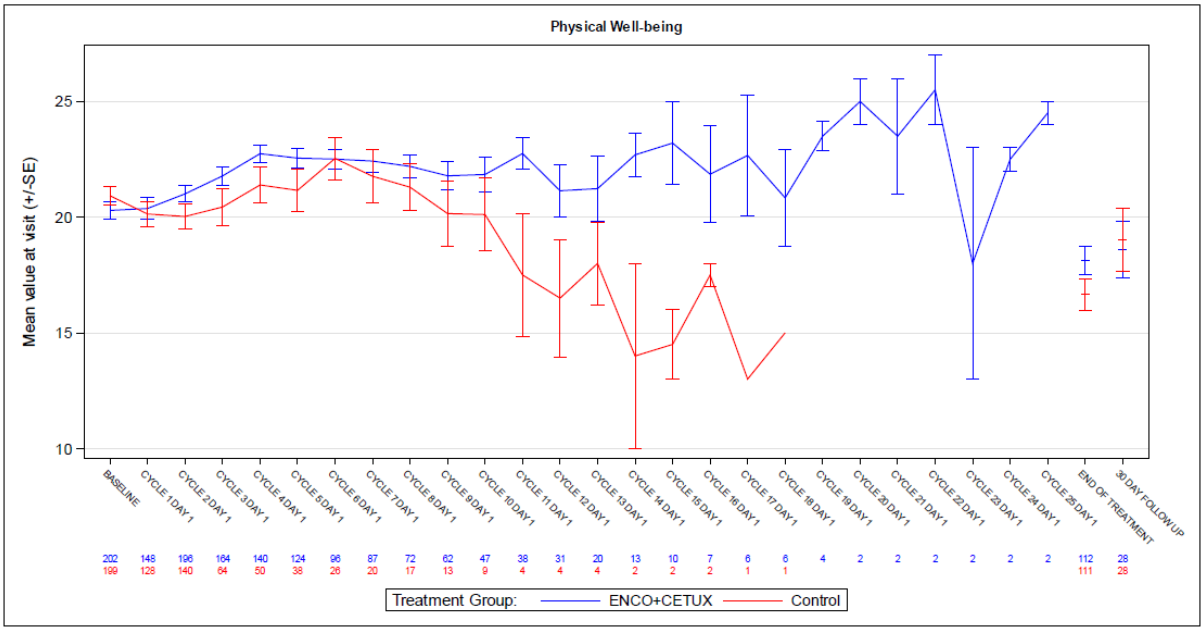


Abbildung 4-68: Deskriptiver Verlauf für die PWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

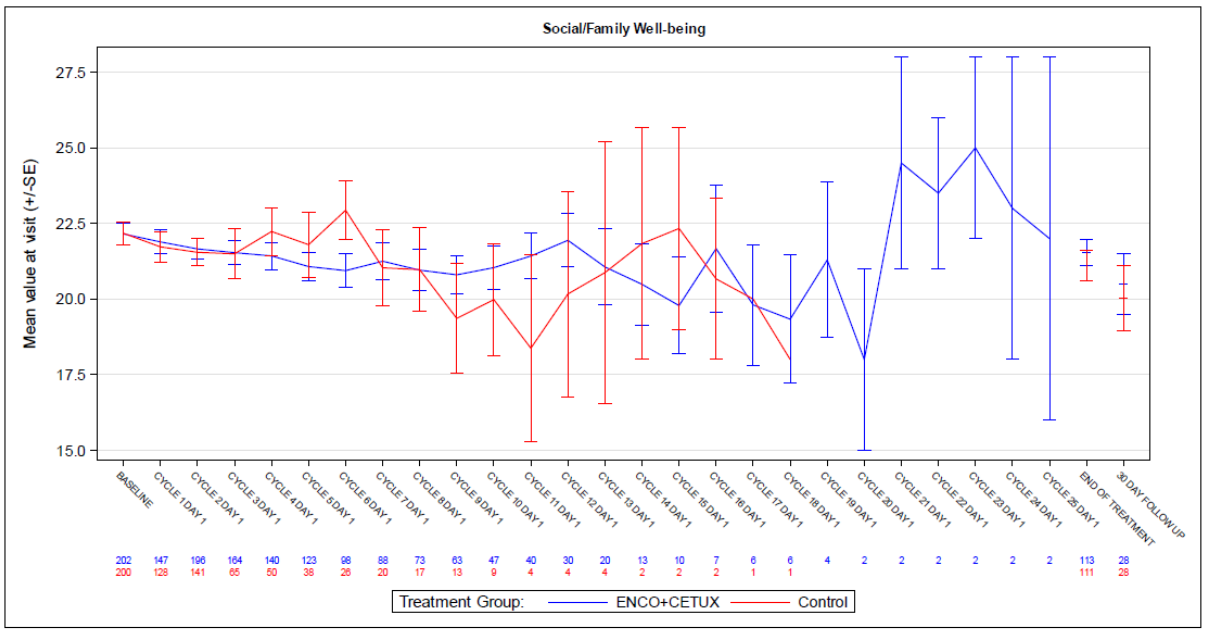


Abbildung 4-69: Deskriptiver Verlauf für die SWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

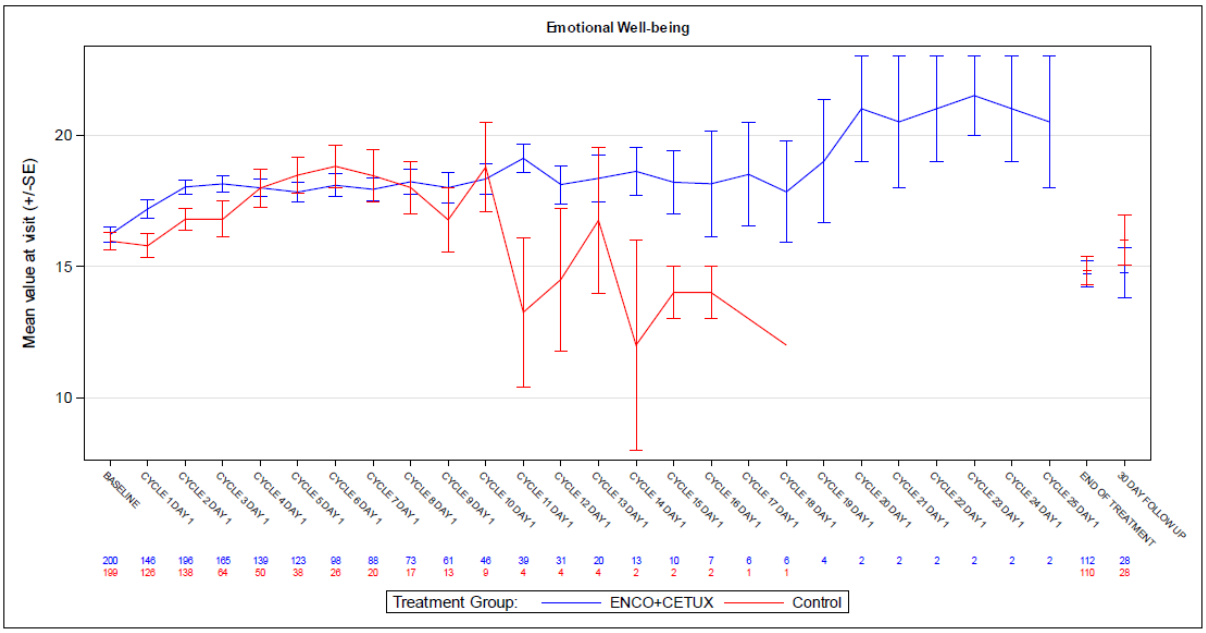


Abbildung 4-70: Deskriptiver Verlauf für die EWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

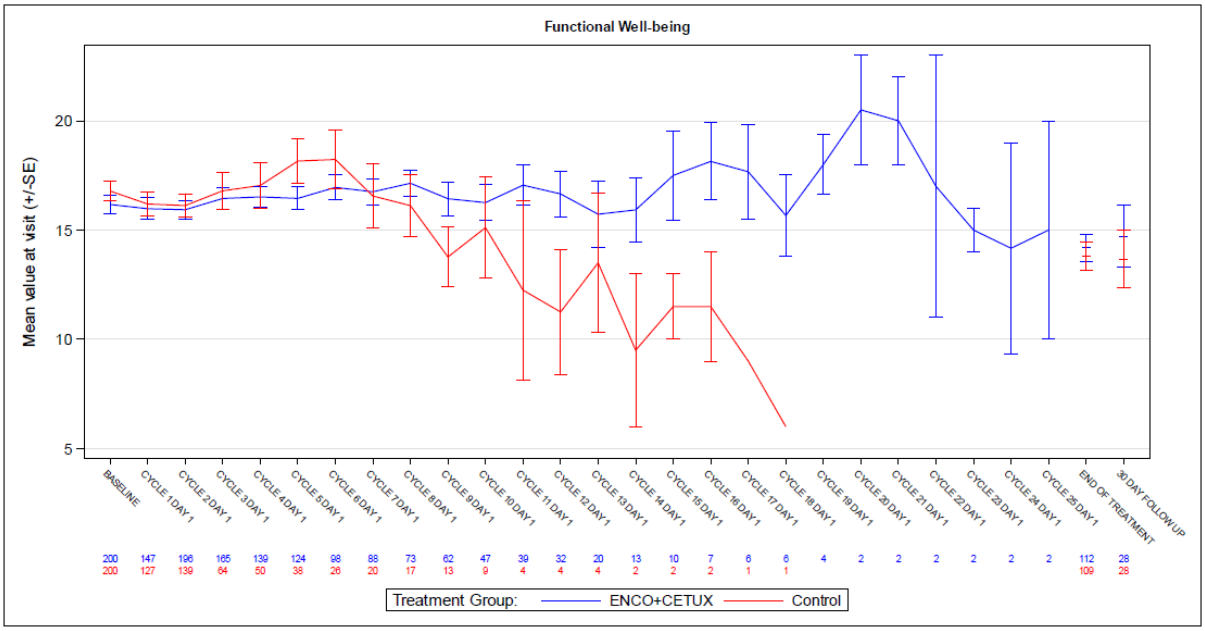


Abbildung 4-71: Deskriptiver Verlauf für die FWB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für den **FACT-C Gesamtscore** zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 5 Punkte als auch für die MID 8 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 5 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; p<0,0001; MID 8 Punkte: 0,34 [0,25; 0,47]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte

Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 5 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,38 [0,29; 0,51]; p<0,0001; MID 8 Punkte: 0,36 [0,27; 0,49]; p<0,0001).

Für den **FACT-G Gesamtscore** zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 3 Punkte als auch für die MID 7 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 3 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,56]; p<0,0001; MID 7 Punkte: 0,37 [0,27; 0,52]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 3 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,45 [0,34; 0,59]; p<0,0001; MID 7 Punkte: 0,39 [0,29; 0,54]; p<0,0001).

Für die **CCS** des FACT-C zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 2 Punkte als auch für die MID 3 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 2 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,44]; p<0,0001; MID 3 Punkte: 0,30 [0,21; 0,44]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 2 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,32 [0,24; 0,44]; p<0,0001; MID 3 Punkte: 0,32 [0,22; 0,45]; p<0,0001).

Für den **TOI-C** des FACT-C zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 4 Punkte als auch für die MID 6 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 4 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,35 [0,26; 0,47]; p<0,0001; MID 6 Punkte: 0,33 [0,24; 0,45]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 4 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,49]; p<0,0001; MID 6 Punkte: 0,36 [0,26; 0,48]; p<0,0001).

Für die **PWB** des FACT-C zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 2 Punkte als auch für die MID 3 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 2 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,39 [0,29; 0,53]; p<0,0001; MID 3 Punkte: 0,37 [0,27; 0,52]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 2 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; p<0,0001; MID 3 Punkte: 0,39 [0,29; 0,54]; p<0,0001).

Für die **SWB** des FACT-C zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 2 Punkte als auch für die MID 3 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 2 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,56 [0,40; 0,78]; p=0,0006; MID 3 Punkte: 0,58 [0,39; 0,87]; p=0,0075). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 2 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,54 [0,39; 0,76]; p=0,0003; MID 3 Punkte: 0,55 [0,37; 0,82]; p=0,0025).

Für die **EWB** des FACT-C zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 2 Punkte als auch für die MID 3 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 2 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,50 [0,35; 0,72]; p=0,0001; MID 3 Punkte: 0,45 [0,30; 0,68]; p=0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 2 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,72]; p=0,0001; MID 3 Punkte: 0,46 [0,31; 0,69]; p<0,0001).

Für die **FWB** des FACT-C zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung sowohl für die MID 2 Punkte als auch für die MID 3 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm (MID 2 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,47 [0,35; 0,64]; p<0,0001; MID 3 Punkte: 0,37 [0,27; 0,52]; p<0,0001). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (MID 2 Punkte: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; p<0,0001; MID 3 Punkte: 0,40 [0,29; 0,55]; p<0,0001).

In der Analyse mittels MMRM-Modell zeigt sich über alle Erhebungszeitpunkte hinweg für den FACT-C Gesamtscore (LS-Mean [95%-KI]: 5,73 [2,39; 9,07]; p=0,0009), den FACT-G Gesamtscore (LS-Mean [95%-KI]: 3,78 [1,05; 6,50]; p=0,0068), den TOI-C (LS-Mean [95%-KI]: 4,59 [2,15; 7,03]; p=0,0003) und den PWB (LS-Mean [95%-KI]:1,62 [0,70; 2,54]; p=0,0006) jeweils ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von ENCO/CETUX. Für die CCS zeigt sich in der Auswertung über alle Erhebungszeitpunkte hinweg ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von ENCO/CETUX (LS-Mean [95%-KI]: 1,84 [0,95; 2,72]; p<0,0001 bzw. Hedges`g [95-%KI]: 0,44 [0,23; 0,65]).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
BEACON CRC	UE wurden gemäß MedDRA Version 21.0 kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 bewertet. Als UE werden sämtliche Ereignisse betrachtet, die während der Behandlungsphase (ab dem Start der Therapie) und bis 30 Tage nach dem Ende der Therapie auftraten oder sich verschlechterten. Darüber hinaus werden neu auftretende SUE, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden kann, auch über diesen Zeitraum hinaus erfasst. Das Fortschreiten der Erkrankung (einschließlich tödlicher Outcomes) wurde als Fortschreiten der Erkrankung im eCRF erfasst, wenn es durch geeignete Methoden dokumentiert wurde (z. B.

Studie	Operationalisierung
	gemäß den RECIST-Kriterien für solide Tumore), und sollte nicht als UE oder SUE gemeldet werden, es sei denn, es wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. Folgende UE werden betrachtet: • Gesamtraten der UE o Jegliche UE o SUE o Zum Therapieabbruch führende UE o Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) o Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) • SOC und PT für zum Therapieabbruch führende UE (deskriptive Auswertung) • UESI[a] o Gesamtrate UESI o Einzelne UESI (getrennt nach jegliche UE, SUE, schwere UE [CTCAE-Grad ≥3] und nicht schwere UE [CTCAE-Grad <3]) - Akutes Nierenversagen - Nicht plattenepitheliales Karzinom der Haut - Plattenepithelkarzinom der Haut - Blutungen - Leberversagen - Abnormale Leberfunktionstests - Melanome - Myopathie - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom - Photosensitivität - Hautausschlag - Schwere Hautreaktionen - Tachykardie • Häufige UE nach SOC und PT o SOC und PT für UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o SOC und PT für nicht schwere UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für nicht schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse der Zeit von Start der Therapie bis zum ersten Auftreten des jeweiligen UE durchgeführt. Patienten, bei denen bis zum Ende der Behandlungsphase + 30 Tage das jeweilige UE nicht aufgetreten war oder die verstorben waren ohne das jeweilige UE erlitten zu haben, wird zum früheren der beiden Zeitpunkte zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen nicht stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende ergänzende Analysen werden durchgeführt: • Gesamtrate schwerwiegender UESI, schwerer UESI (CTCAE-Grad ≥3) und nicht schwerer UESI (CTCAE-Grad <3) • Deskriptive Auswertung in Form von Häufigkeitstabellen für weitere UE nach SOC und PT[b] o SOC und PT für UE getrennt nach einzelnen Schweregraden, wobei jedes UE jeweils nur mit dem höchsten beobachteten Schweregrad berücksichtigt wird **Population** Der Endpunkt wird auf Basis der Safety-Population analysiert.

a: Eine detaillierte Auflistung der PT nach MedDRA, die in die Analyse der UESI eingegangen sind, ist Anhang 4-G zu entnehmen.

b: Ergänzende Analysen sind Anhang 4-H zu entnehmen. Die Darstellung erfolgt ausschließlich anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Elektronischer Fallerfassungsbogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEACON CRC (SUE, schwere UE, zum Therapie-abbruch führende UE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BEACON CRC (restliche Oper-ationalisierungen der UE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten und mindestens eine Bewertung nach Start der Behandlung aufweisen, die auch den Tod einschließen konnte. Hierbei wird im ENCO/CETUX-Arm nur ein geringer Anteil der Patienten der ITT-Population nicht berücksichtigt (0,9%), im Kontroll-Arm sind es 12,7%. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11.07.2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es wurde nur ein Teil der UESI im Studienprotokoll präspezifiziert, jedoch wurden während der Studie weitere UE betrachtet. Dies stellt eine gängige Vorgehensweise bei klinischen Studien dar.

Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren sowie der Chemotherapie nicht stattgefunden. Obwohl UE überwiegend patientenberichtet sind, wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei den SUE und schweren UE als gering eingeschätzt, da für diese Einteilung der UE klar definierte Kriterien existieren, so dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Für die zum Therapieabbruch führenden UE wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering eingeschätzt, da im Studienprotokoll der Therapieabbruch aufgrund inakzeptabler Toxizität präspezifiziert wurde.

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

Das Verzerrungspotenzial ist für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE als niedrig einzustufen.

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

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Gesamtraten					
Jegliche UE	212/216 (98,1)	0,1 [0,0; 0,1]	190/193 (98,4)	0,1 [0,1; 0,1]	0,93 [0,76; 1,13]; 0,3041
SUE	86/216 (39,8)	12,0 [6,9; NE]	77/193 (39,9)	5,2 [3,2; NE]	**0,65 [0,47; 0,89]; 0,0075**
Zum Therapieabbruch führende UE	26/216 (12,0)	NE [17,5; NE]	33/193 (17,1)	NE [8,1; NE]	**0,36 [0,21; 0,63]; 0,0002**
Schwere UE	124/216 (57,4)	4,7 [3,9; 6,4]	124/193 (64,2)	1,4 [1,1; 2,1]	**0,47 [0,36; 0,62]; <0,0001**
Nicht schwere UE	88/216 (40,7)	NE [NE; NE]	66/193 (34,2)	NE [NE; NE]	1,21 [0,88; 1,67]; 0,2371
Jegliche UESI	139/216 (64,4)	2,3 [1,4; 3,4]	102/193 (52,8)	2,0 [1,0; 2,5]	0,96 [0,74; 1,25]; 0,7828
Ergänzende Analyse					
Schwerwiegende UESI	18/216 (8,3)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	3,11 [0,90; 10,76]; 0,0602
Schwere UESI	30/216 (13,9)	NE [NE; NE]	12/193 (6,2)	NE [NE; NE]	1,32 [0,67; 2,63]; 0,4223
Nicht schwere UESI	109/216 (50,5)	4,7 [3,1; 7,7]	90/193 (46,6)	2,5 [1,8; NE]	0,85 [0,64; 1,13]; 0,2583

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.					
a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.					
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

In Tabelle 4-69 werden die SOC und PT der zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse bezüglich ihrer Häufigkeit dargestellt.

Tabelle 4-69: Übersicht über zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX n/N (%)**	**Kontrolle n/N (%)**
Zum Therapieabbruch führende UE	26/216 (12,0)	33/193 (17,1)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/216 (3,7)	8/193 (4,1)
PT Darmverschluss	2/216 (0,9)	1/193 (0,5)
PT Abdominalschmerz	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Darmperforation	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Diarrhoe	1/216 (0,5)	1/193 (0,5)
PT Dickdarmperforation	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Dünndarmverschluss	1/216 (0,5)	2/193 (1,0)
PT Magenblutung	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Abdominalhernie	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Erbrechen	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Stomatitis	0/216 (0,0)	2/193 (1,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	3/216 (1,4)	2/193 (1,0)
PT Kognitive Störung	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Kompression des Rückenmarks	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Periphere Neuropathie	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX n/N (%)**	**Kontrolle n/N (%)**
PT Ischämischer Schlaganfall	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Neurotoxizität	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
SOC Untersuchungen		
SOC Untersuchungen	3/216 (1,4)	2/193 (1,0)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT INR erhöht	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Transaminasen erhöht	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	0/216 (0,0)	2/193 (1,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/216 (0,9)	1/193 (0,5)
PT Aspiration	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Lungenembolie	1/216 (0,5)	1/193 (0,5)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2/216 (0,9)	0/193 (0,0)
PT Akute Nierenschädigung	2/216 (0,9)	0/193 (0,0)
SOC Herzerkrankungen		
SOC Herzerkrankungen	2/216 (0,9)	0/193 (0,0)
PT Herz- und Atemstillstand	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Perikarderguss	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX n/N (%)**	**Kontrolle n/N (%)**
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2/216 (0,9)	2/193 (1,0)
PT Infusionsreaktionen	2/216 (0,9)	2/193 (1,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/216 (0,5)	4/193 (2,1)
PT Anämie	1/216 (0,5)	1/193 (0,5)
PT Febrile Neutropenie	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Neutropenie	0/216 (0,0)	2/193 (1,0)
SOC Gefäßerkrankungen		
SOC Gefäßerkrankungen	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Tiefe Beinvenenthrombose	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Tumorschmerzen	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen		
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	1/216 (0,5)	1/193 (0,5)
PT Leberversagen	1/216 (0,5)	0/193 (0,0)
PT Gallengangsverschluss	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0/216 (0,0)	3/193 (1,6)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX n/N (%)**	**Kontrolle n/N (%)**
PT Asthenie	0/216 (0,0)	2/193 (1,0)
PT Fatigue	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/216 (0,0)	4/193 (2,1)
PT Dermatitis akneiform	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Hautausschlag	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Hautausschlag makulo-papulös	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Urtikaria	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
SOC Erkrankungen des Immunsystems		
SOC Erkrankungen des Immunsystems	0/216 (0,0)	2/193 (1,0)
PT Anaphylaktische Reaktion	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Arzneimittelüberempfindlichkeit	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/216 (0,0)	3/193 (1,6)
PT Dehydratation	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Hyperkalzämie	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)
PT Mangelernährung	0/216 (0,0)	1/193 (0,5)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX** **n/N (%)**	**Kontrolle** **n/N (%)**
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; INR: International Normalised Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis		

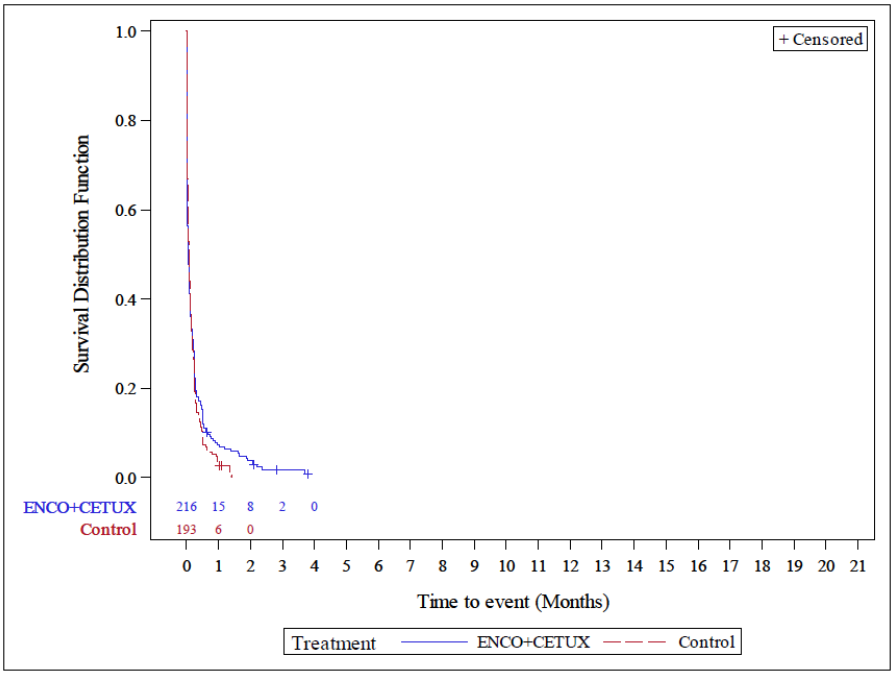


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

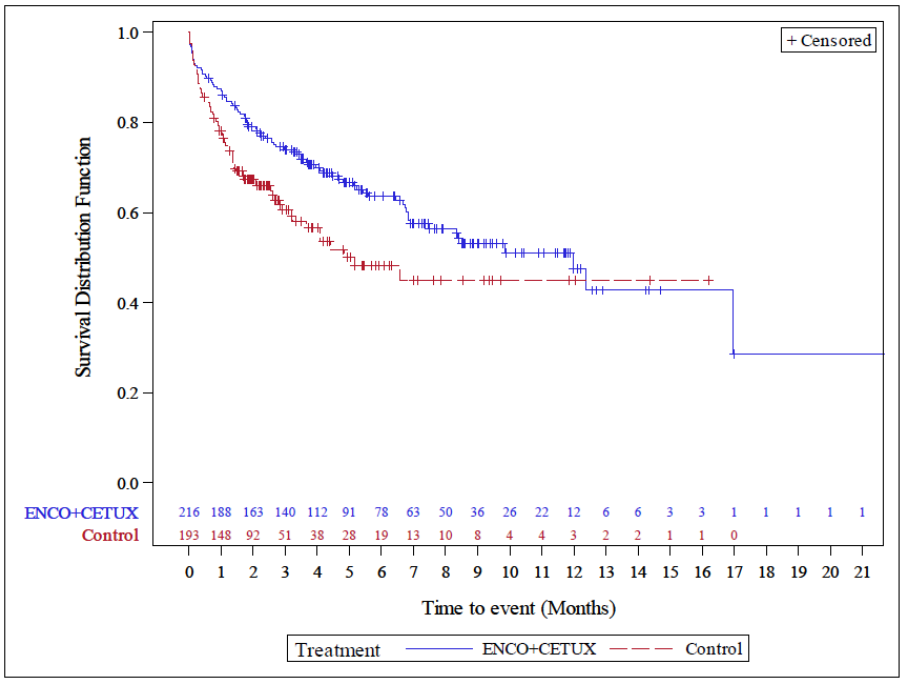


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

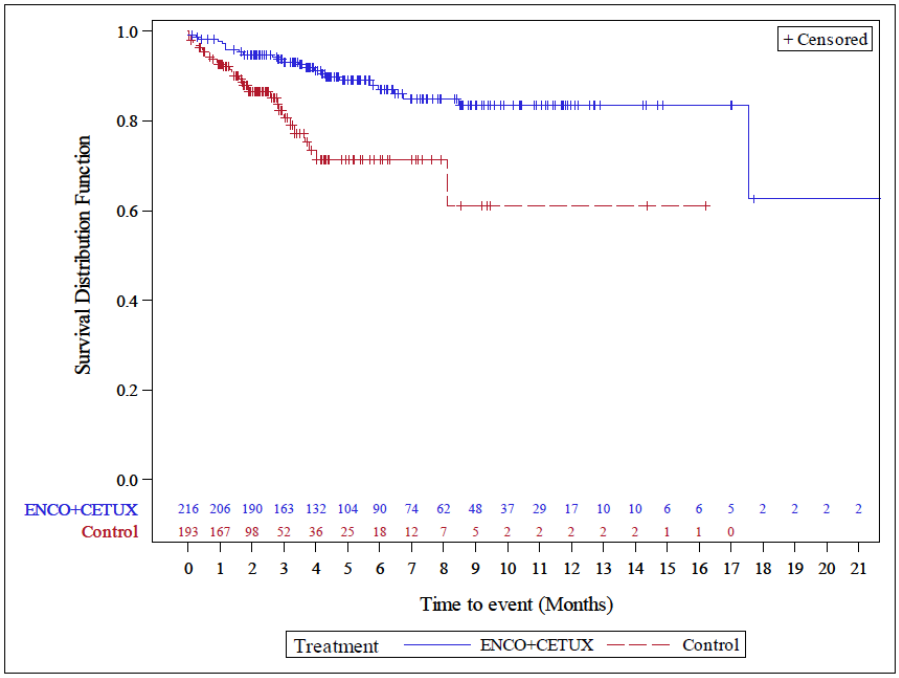


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

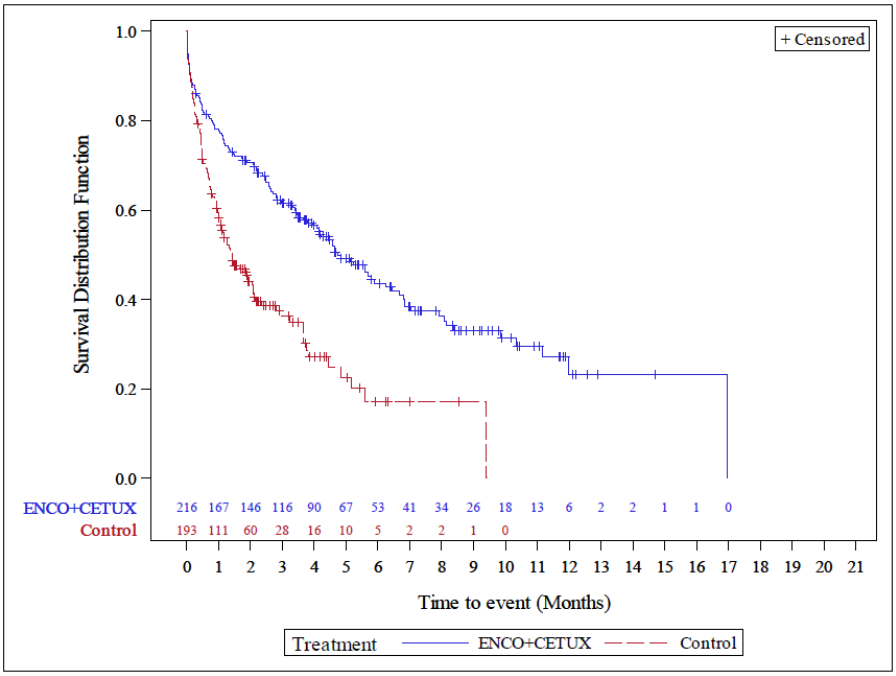


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

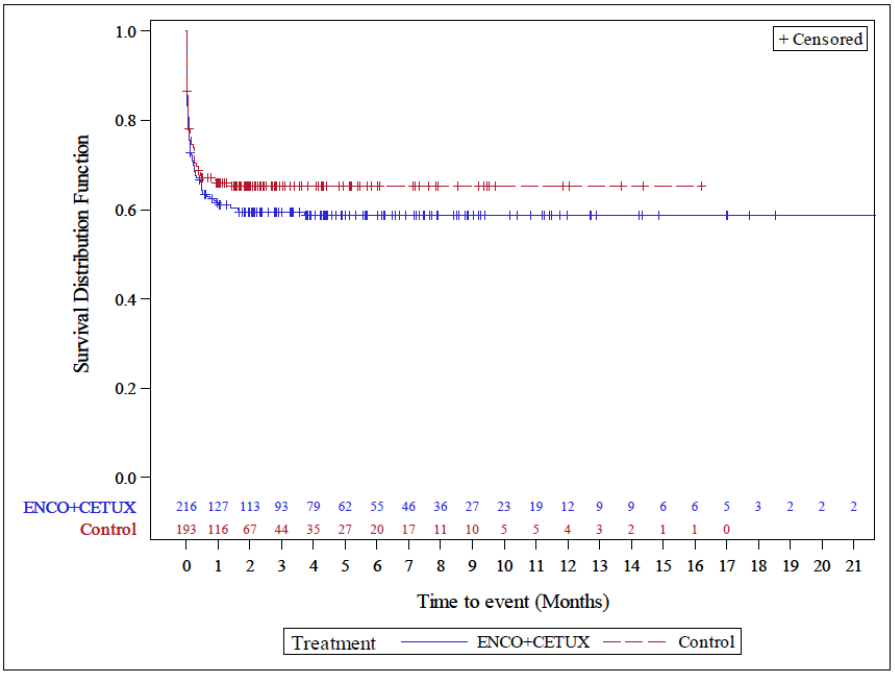


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

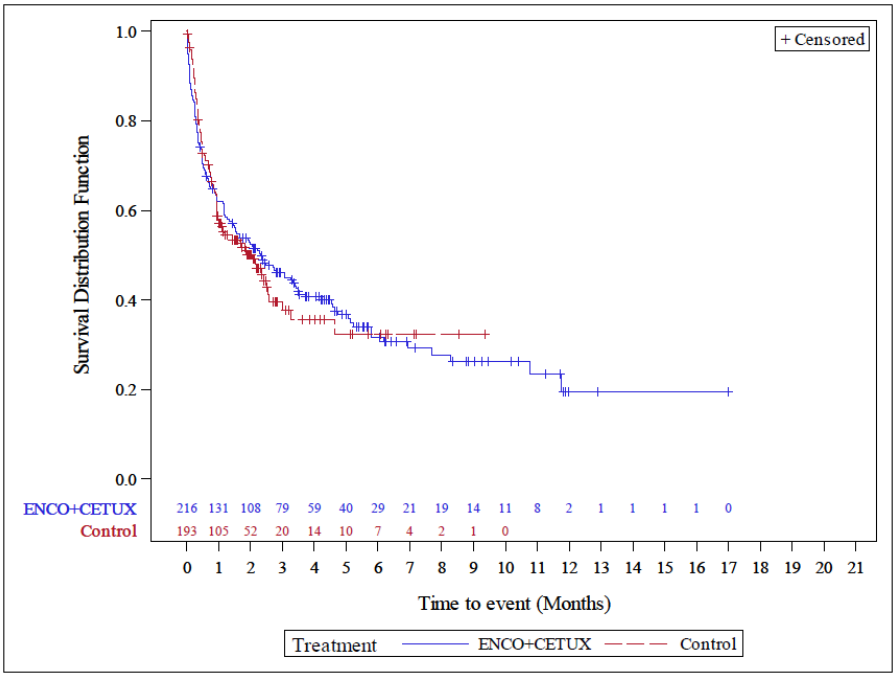


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

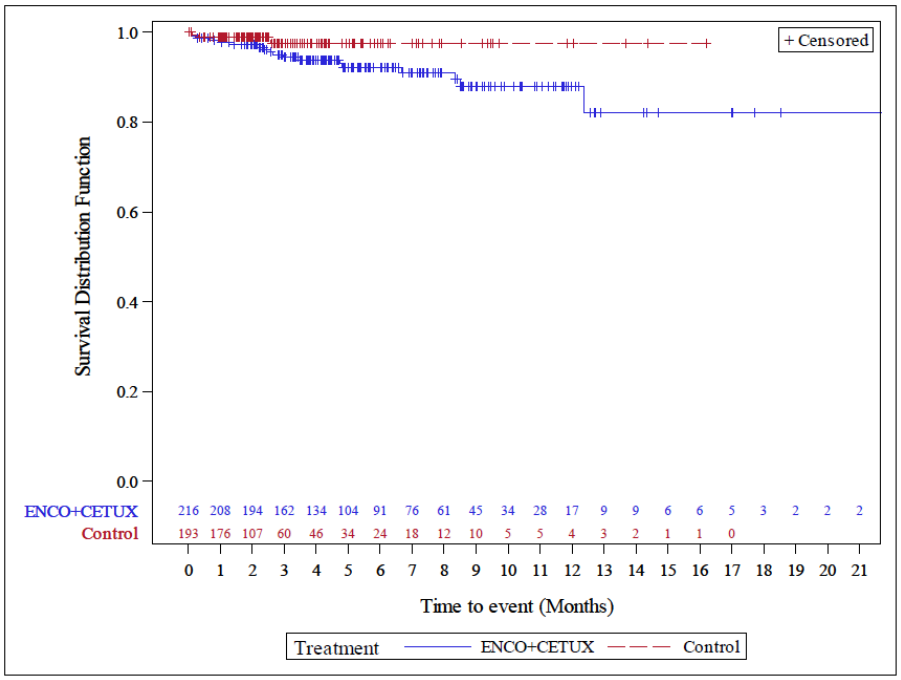


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

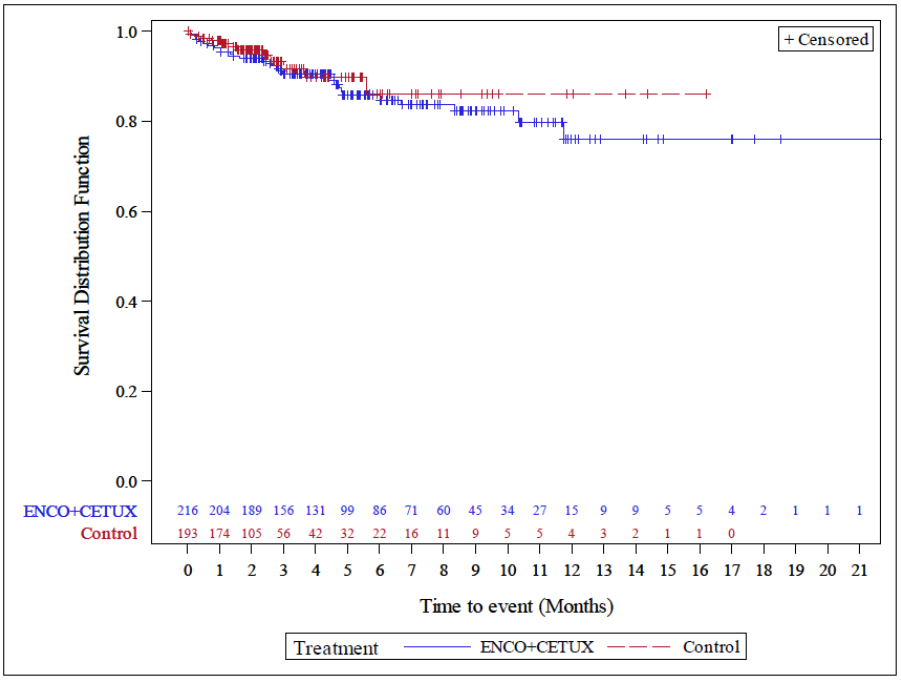


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

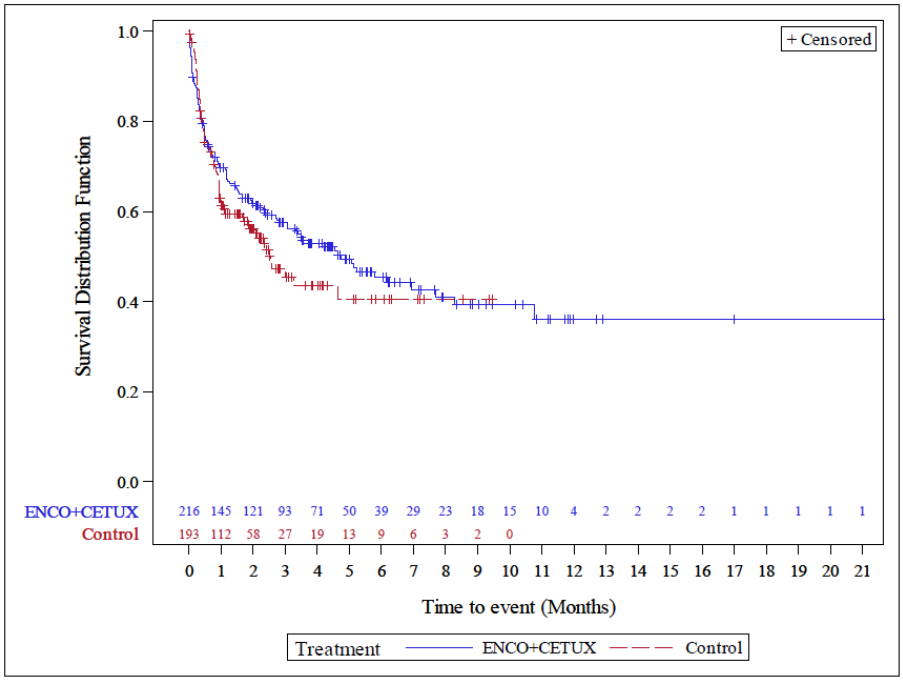


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**Ausprägung**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Akutes Nierenversagen	Jegliche UE	5/216 (2,3)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	1,00 [0,23; 4,37]; 0,9997
	SUE	5/216 (2,3)	NE [NE; NE]	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	1,49 [0,28; 8,02]; 0,6429
	Schwere UE	5/216 (2,3)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	3,26 [0,37; 28,89]; 0,2636
	Nicht schwere UE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Nicht plattenepitheliales Karzinom der Haut	Jegliche UE	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	SUE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**Ausprägung**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Plattenepithelkarzinom der Haut	Jegliche UE	3/216 (1,4)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	SUE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	3/216 (1,4)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Blutungen	Jegliche UE	48/216 (22,2)	14,7 [14,3; NE]	19/193 (9,8)	NE [NE; NE]	1,58 [0,92; 2,72]; 0,0921
	SUE	5/216 (2,3)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	4/216 (1,9)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	44/216 (20,4)	14,7 [14,3; NE]	19/193 (9,8)	NE [NE; NE]	1,43 [0,83; 2,47]; 0,1991

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**Ausprägung**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Leberversagen	Jegliche UE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	SUE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Abnormale Leberfunktionstests	Jegliche UE	28/216 (13,0)	NE [NE; NE]	23/193 (11,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,46; 1,43]; 0,4672
	SUE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	1,28 [0,11; 14,81]; 0,8445
	Schwere UE	9/216 (4,2)	NE [NE; NE]	7/193 (3,6)	NE [NE; NE]	0,66 [0,24; 1,83]; 0,4243
	Nicht schwere UE	19/216 (8,8)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	NE [NE; NE]	0,86 [0,44; 1,68]; 0,6527

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**Ausprägung**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Melanome	Jegliche UE	4/216 (1,9)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	SUE	3/216 (1,4)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
Myopathie	Jegliche UE	36/216 (16,7)	NE [15,9; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	**4,84 [1,88; 12,48]; 0,0003**
	SUE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	35/216 (16,2)	NE [15,9; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	**4,75 [1,84; 12,26]; 0,0004**

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**Ausprägung**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	Jegliche UE	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	15/193 (7,8)	NE [NE; NE]	**0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439**
	SUE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	15/193 (7,8)	NE [NE; NE]	**0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233**
Photosensitivität	Jegliche UE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	1,20 [0,10; 13,80]; 0,8861
	SUE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	1,20 [0,10; 13,80]; 0,8861

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**Ausprägung**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Hautausschlag	Jegliche UE	71/216 (32,9)	11,8 [8,8; NE]	57/193 (29,5)	NE [NE; NE]	0,81 [0,57; 1,16]; 0,2522
	SUE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [NE; NE]	0,24 [0,04; 1,37]; 0,0841
	Nicht schwere UE	69/216 (31,9)	NE [8,8; NE]	53/193 (27,5)	NE [NE; NE]	0,87 [0,60; 1,26]; 0,4631
Schwere Hautreaktionen	Jegliche UE	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	0,81 [0,05; 13,01]; 0,8827
	SUE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	0,81 [0,05; 13,01]; 0,8827

BEACON CRC		**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**Ausprägung**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Tachykardie	Jegliche UE	15/216 (6,9)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	1,69 [0,60; 4,78]; 0,3138
	SUE	3/216 (1,4)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Schwere UE	5/216 (2,3)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
	Nicht schwere UE	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	1,05 [0,35; 3,18]; 0,9332

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Nachfolgend sind nur die einzelnen UESI (Kategorie jegliche UESI) grafisch dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der schwerwiegenden, schweren und nicht schweren UESI sind in Anhang 4-H dargestellt.

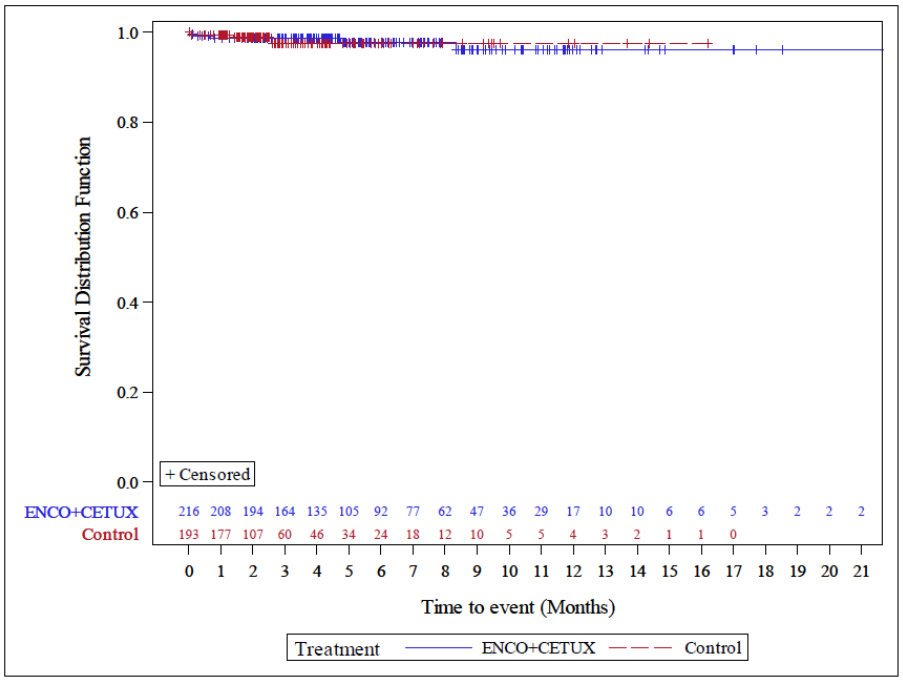


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI akutes Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

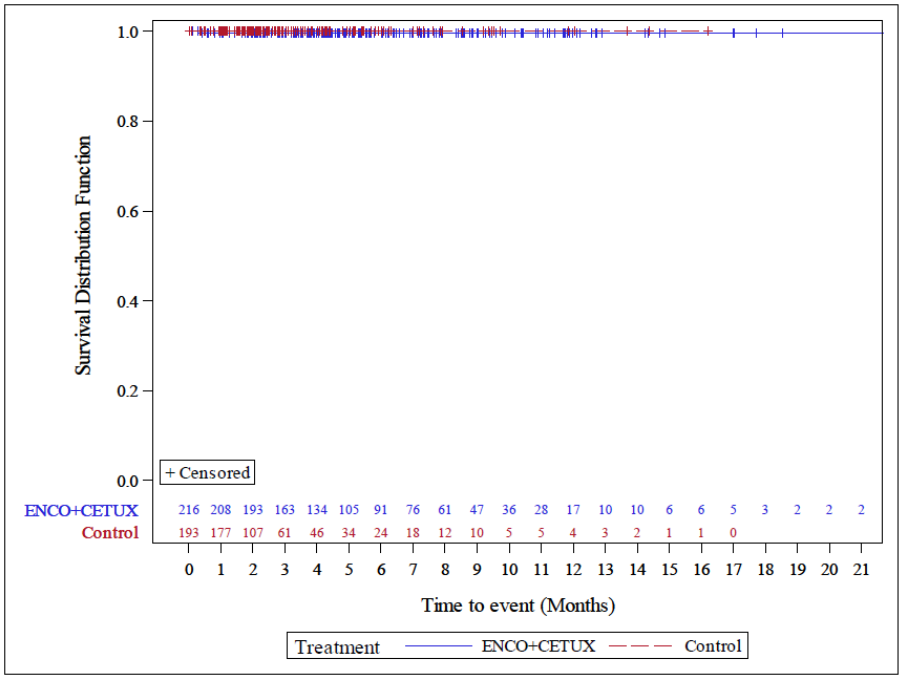


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI nicht plattenepitheliales Karzinom der Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

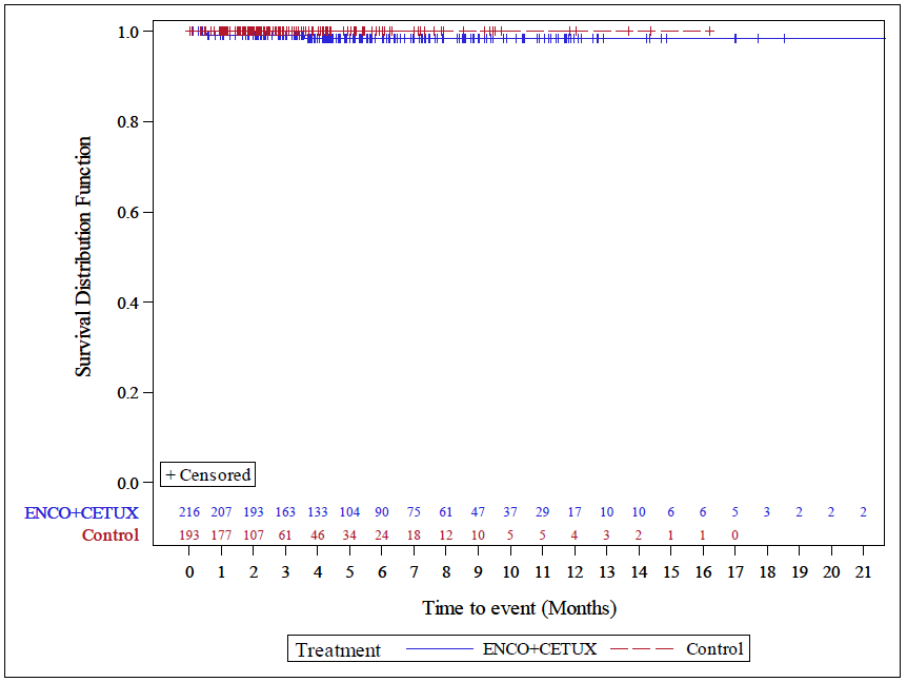


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Plattenepithelkarzinom der Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

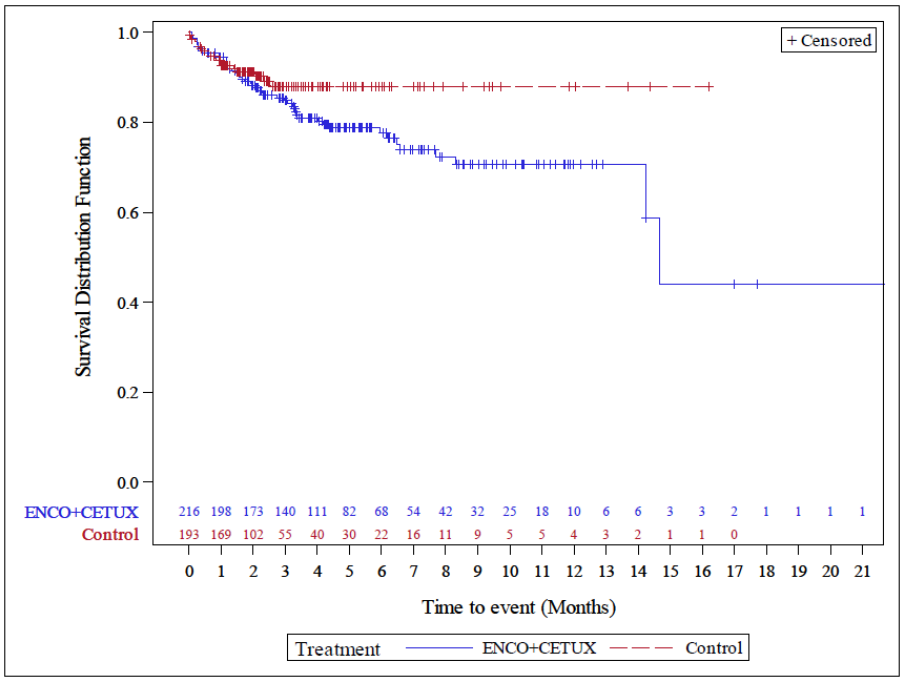


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

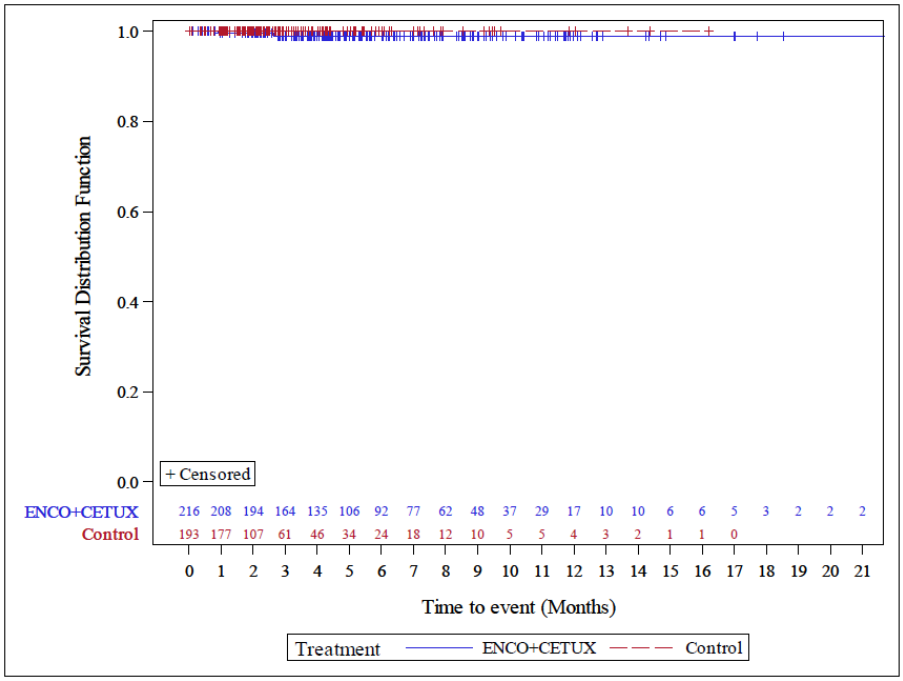


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Leberversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

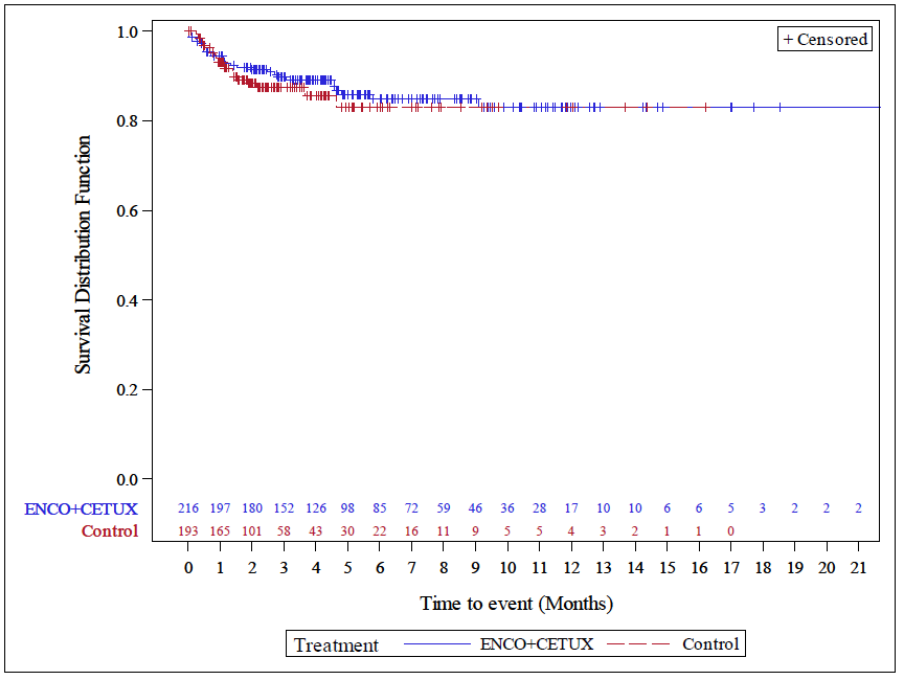


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI abnormale Leberfunktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

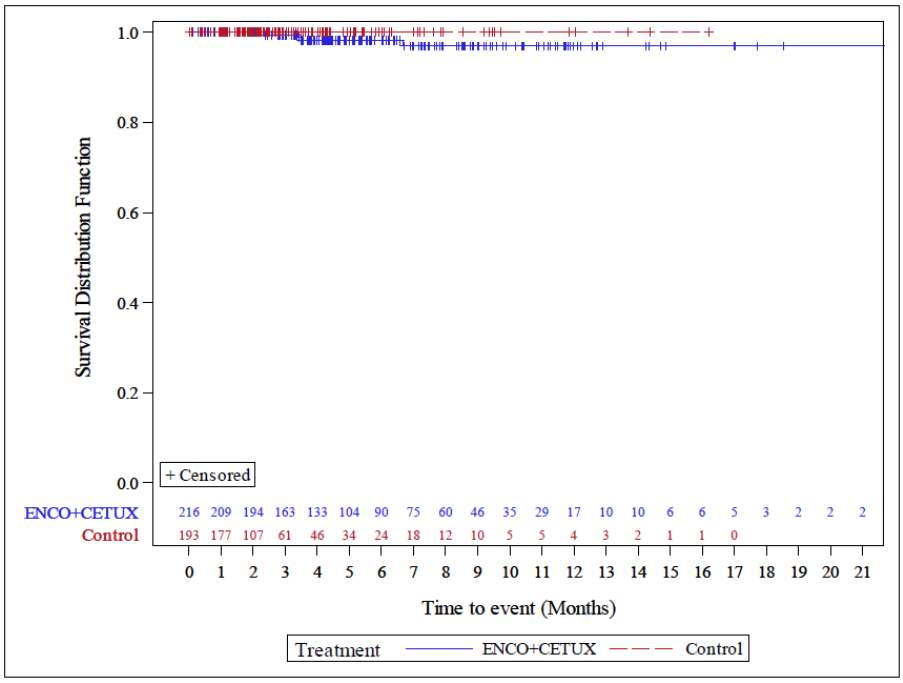


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Melanome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

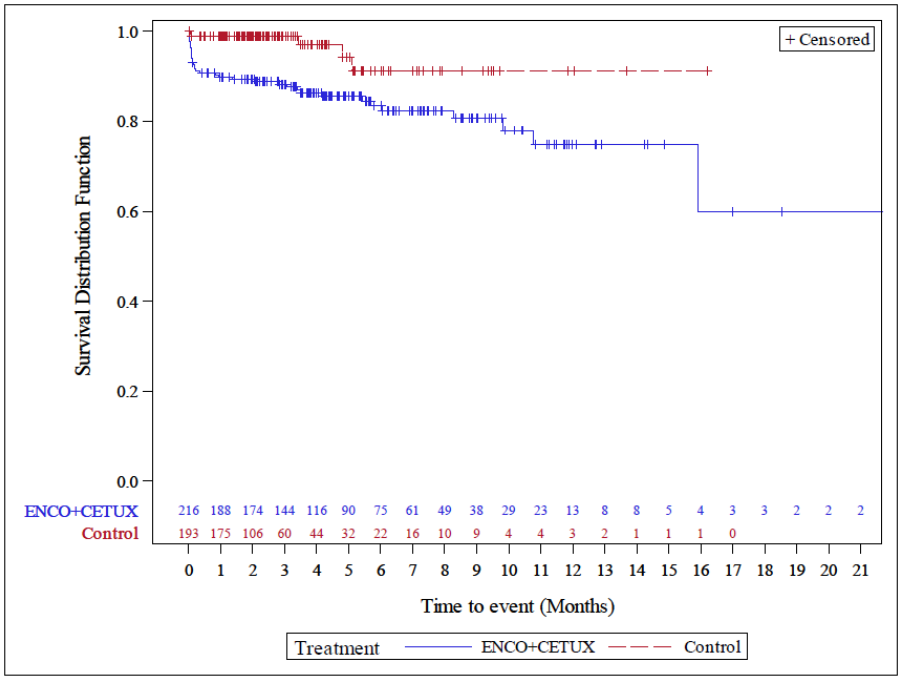


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Myopathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

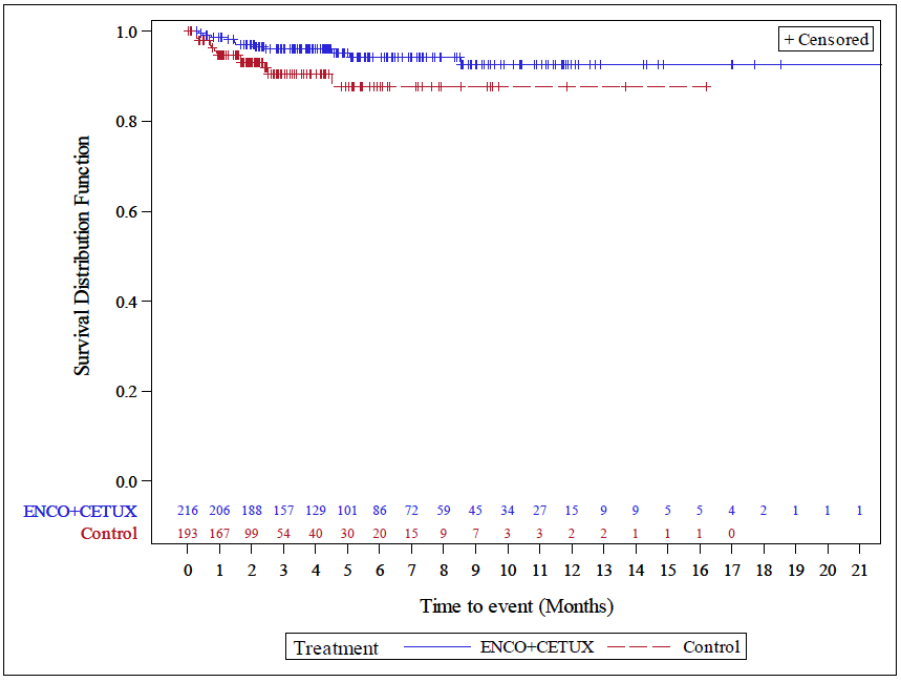


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

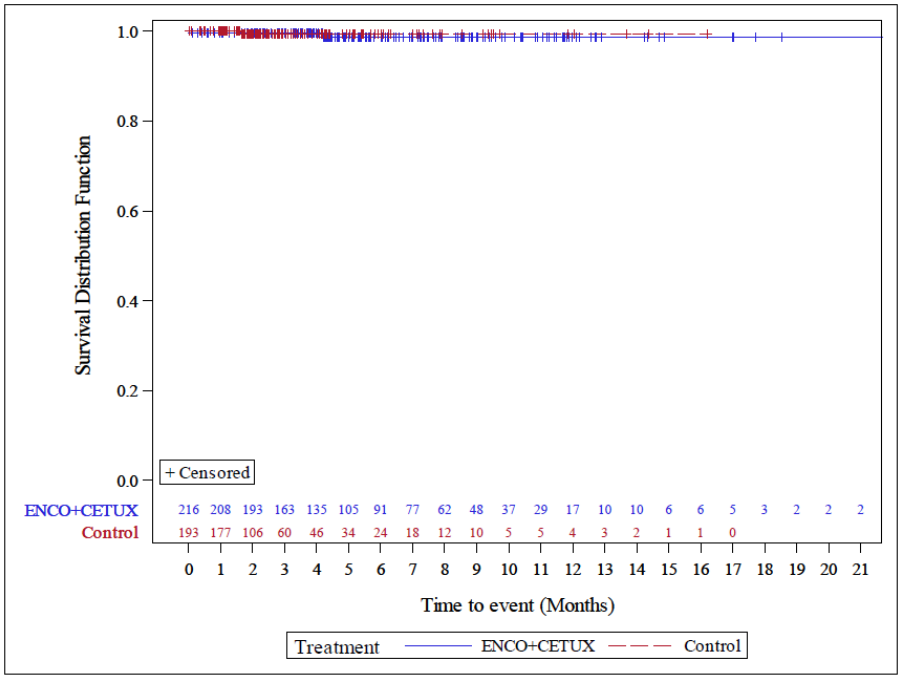


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Photosensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

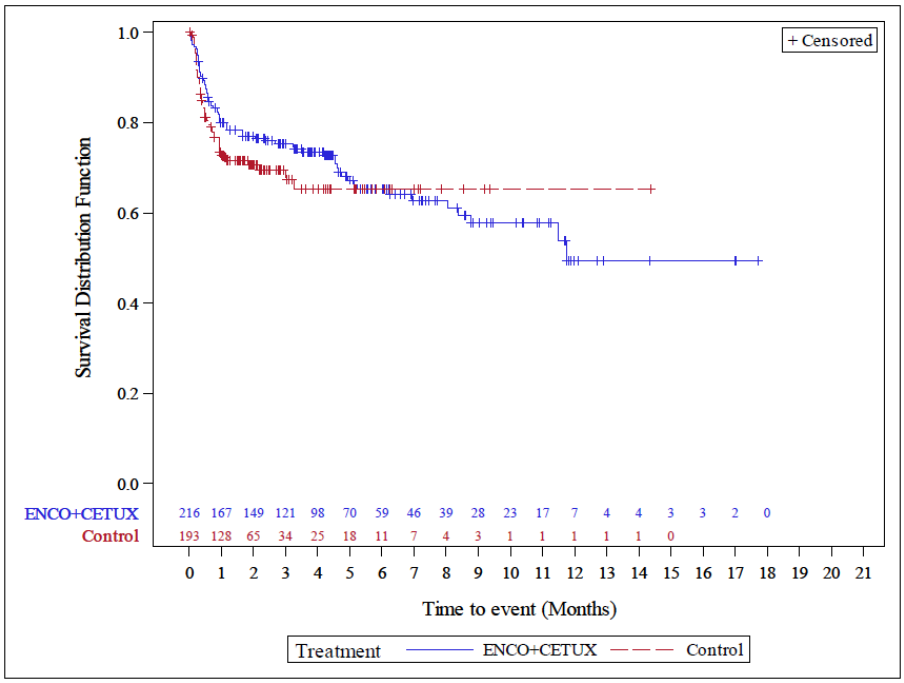


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

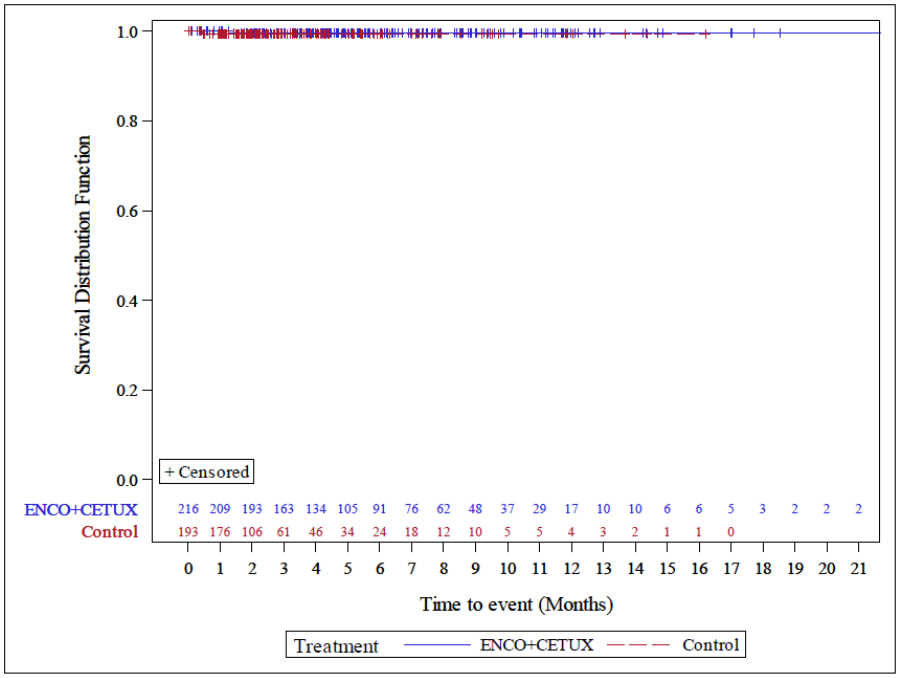


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

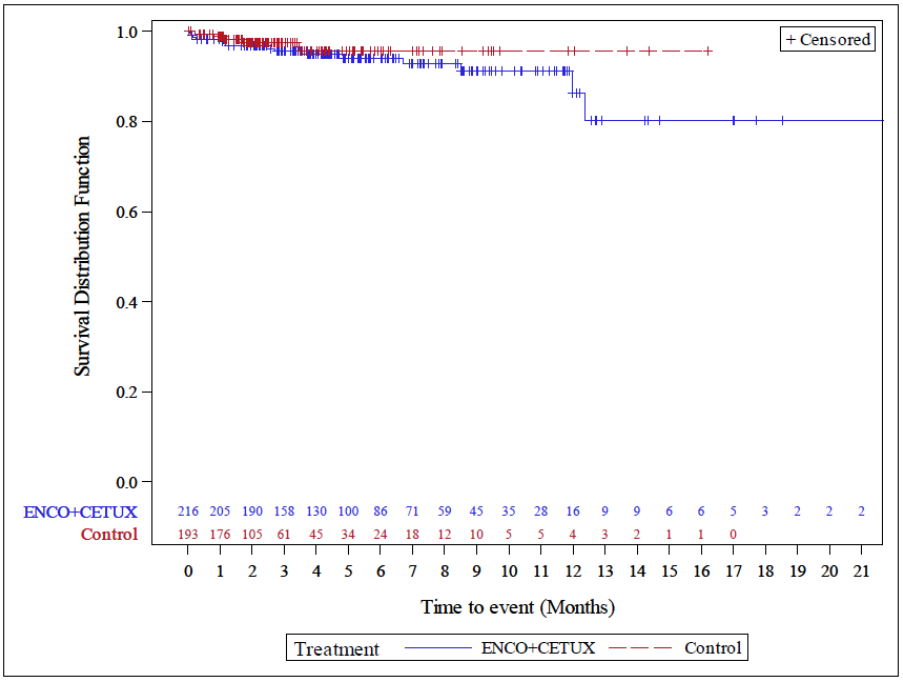


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für das UESI Tachykardie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	176/216 (81,5)	0,7 [0,5; 1,1]	160/193 (82,9)	0,2 [0,1; 0,3]	**0,64 [0,51; 0,80]; <0,0001**
PT Diarrhoe	83/216 (38,4)	10,3 [6,4; 18,8]	94/193 (48,7)	2,1 [1,1; NE]	**0,45 [0,33; 0,62]; <0,0001**
PT Übelkeit	82/216 (38,0)	11,3 [6,2; NE]	84/193 (43,5)	4,7 [2,2; NE]	**0,60 [0,44; 0,83]; 0,0016**
PT Abdominalschmerz	60/216 (27,8)	NE [10,9; NE]	54/193 (28,0)	7,4 [6,3; NE]	**0,64 [0,44; 0,94]; 0,0205**
PT Erbrechen	59/216 (27,3)	NE [11,3; NE]	61/193 (31,6)	10,3 [5,6; NE]	**0,58 [0,40; 0,84]; 0,0033**
PT Obstipation	39/216 (18,1)	NE [NE; NE]	39/193 (20,2)	10,2 [10,2; NE]	**0,63 [0,40; 1,00]; 0,0478**
PT Schmerzen Oberbauch	22/216 (10,2)	NE [NE; NE]	15/193 (7,8)	NE [NE; NE]	0,75 [0,38; 1,48]; 0,4038
PT Bauch aufgetrieben	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	1,02 [0,43; 2,43]; 0,9642
PT Darmverschluss	14/216 (6,5)	22,8 [22,8; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	0,96 [0,39; 2,37]; 0,9372

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Stomatitis	13/216 (6,0)	NE [14,6; NE]	45/193 (23,3)	10,2 [7,3; NE]	**0,16 [0,08; 0,30]; <0,0001**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	164/216 (75,9)	0,9 [0,7; 1,2]	141/193 (73,1)	0,5 [0,4; 0,6]	**0,71 [0,57; 0,90]; 0,0050**
PT Dermatitis akneiform	65/216 (30,1)	NE [13,0; NE]	77/193 (39,9)	NE [2,8; NE]	**0,56 [0,40; 0,78]; 0,0006**
PT Hautausschlag	32/216 (14,8)	17,8 [NE; NE]	28/193 (14,5)	NE [NE; NE]	0,77 [0,46; 1,30]; 0,3347
PT trockene Haut	28/216 (13,0)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	NE [NE; NE]	1,04 [0,56; 1,96]; 0,8895
PT Pruritus	24/216 (11,1)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [8,9; NE]	1,52 [0,71; 3,23]; 0,2742
PT Hauausschlag makulo-papulös	19/216 (8,8)	NE [NE; NE]	11/193 (5,7)	NE [NE; NE]	1,18 [0,55; 2,53]; 0,6651
PT Hautläsion	17/216 (7,9)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	3,16 [0,91; 10,95]; 0,0560
PT Hauthyperpigmentierung	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	**5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100**
PT Erythem	13/216 (6,0)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [NE; NE]	2,01 [0,64; 6,31]; 0,2213
PT Hyperkeratose	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	15/193 (7,8)	NE [NE; NE]	**0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439**
PT Pruritus generalisiert	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,80 [0,77; 10,17]; 0,1025
PT Alopezie	9/216 (4,2)	NE [NE; NE]	21/193 (10,9)	NE [NE; NE]	**0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001**
PT Hautfissuren	9/216 (4,2)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [NE; NE]	**0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	160/216 (74,1)	0,9 [0,5; 1,4]	120/193 (62,2)	0,9 [0,6; 1,6]	1,01 [0,79; 1,29]; 0,9308
PT Fatigue	72/216 (33,3)	NE [11,5; NE]	54/193 (28,0)	NE [NE; NE]	1,02 [0,71; 1,47]; 0,9029
PT Asthenie	52/216 (24,1)	NE [15,0; NE]	53/193 (27,5)	NE [7,0; NE]	**0,65 [0,44; 0,96]; 0,0283**
PT Pyrexie	40/216 (18,5)	NE [13,8; NE]	28/193 (14,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,57; 1,53]; 0,7856
PT Ödem peripher	23/216 (10,6)	NE [NE; NE]	14/193 (7,3)	NE [NE; NE]	0,87 [0,44; 1,74]; 0,7025
PT Schmerz	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	1,65 [0,44; 6,18]; 0,4560
PT Unwohlsein	6/216 (2,8)	NE [NE; NE]	11/193 (5,7)	NE [NE; NE]	0,38 [0,14; 1,06]; 0,0551

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	122/216 (56,5)	4,2 [2,8; 5,2]	45/193 (23,3)	NE [4,9; NE]	**2,09 [1,48; 2,96]; <0,0001**
PT Arthralgie	49/216 (22,7)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [13,5; NE]	**10,16 [3,15; 32,79]; <0,0001**
PT Myalgie	33/216 (15,3)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [NE; NE]	**5,97 [2,10; 16,98]; 0,0002**
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	29/216 (13,4)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	**3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075**
PT Rückenschmerzen	28/216 (13,0)	NE [NE; NE]	27/193 (14,0)	NE [8,8; NE]	**0,49 [0,28; 0,84]; 0,0090**
PT Schmerzen in den Extremitäten	25/216 (11,6)	NE [13,8; NE]	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	**6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025**
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
SOC Erkrankungen des Nervensystems	106/216 (49,1)	7,4 [2,6; NE]	45/193 (23,3)	9,9 [7,7; NE]	**2,05 [1,44; 2,92]; <0,0001**
PT Kopfschmerzen	43/216 (19,9)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	**7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001**
PT Schwindelgefühl	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	10,3 [10,0; NE]	0,61 [0,30; 1,25]; 0,1731
PT Geschmacksstörung	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	0,88 [0,34; 2,28]; 0,8011

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT periphere Neuropathie	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	1,43 [0,48; 4,25]; 0,5187
PT Syndrom der ruhelosen Beine	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	**7,02 [0,89; 55,23]; 0,0315**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	101/216 (46,8)	7,4 [3,7; NE]	91/193 (47,2)	2,8 [2,0; 5,3]	0,79 [0,59; 1,06]; 0,1111
PT Appetit vermindert	67/216 (31,0)	15,0 [12,0; NE]	56/193 (29,0)	NE [5,0; NE]	0,81 [0,56; 1,16]; 0,2449
PT Hypomagnesiämie	25/216 (11,6)	NE [NE; NE]	19/193 (9,8)	NE [NE; NE]	0,73 [0,40; 1,35]; 0,3134
PT Hypokaliämie	13/216 (6,0)	NE [NE; NE]	27/193 (14,0)	NE [NE; NE]	**0,31 [0,16; 0,61]; 0,0003**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99/216 (45,8)	5,6 [4,4; 7,0]	68/193 (35,2)	4,1 [3,4; 7,9]	0,84 [0,61; 1,16]; 0,2958
PT Harnwegsinfektion	17/216 (7,9)	NE [17,5; NE]	6/193 (3,1)	NE [NE; NE]	1,52 [0,58; 3,95]; 0,3890
PT Nasopharyngitis	13/216 (6,0)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,04 [0,57; 7,30]; 0,2656
PT Paronychie	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	19/193 (9,8)	NE [NE; NE]	**0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Konjunktivitis	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,00 [0,54; 7,37]; 0,2872
PT Infektion der oberen Atemwege	8/216 (3,7)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [11,8; NE]	**0,38 [0,14; 0,97]; 0,0369**
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	82/216 (38,0)	14,3 [6,1; NE]	52/193 (26,9)	6,7 [5,2; NE]	0,99 [0,70; 1,42]; 0,9660
PT Dyspnoe	28/216 (13,0)	NE [NE; NE]	20/193 (10,4)	NE [9,5; NE]	0,86 [0,48; 1,56]; 0,6304
PT Husten	20/216 (9,3)	NE [NE; NE]	11/193 (5,7)	NE [NE; NE]	0,93 [0,44; 1,98]; 0,8462
PT Epistaxis	15/216 (6,9)	NE [14,3; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	1,20 [0,50; 2,86]; 0,6872
PT Dysphonie	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,82 [0,79; 10,14]; 0,0970
PT Lungenembolie	3/216 (1,4)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	**0,16 [0,04; 0,58]; 0,0018**
SOC Untersuchungen					
SOC Untersuchungen	66/216 (30,6)	21,7 [12,1; NE]	59/193 (30,6)	NE [5,4; NE]	0,75 [0,52; 1,08]; 0,1167
PT Gewicht erniedrigt	24/216 (11,1)	NE [NE; NE]	12/193 (6,2)	NE [NE; NE]	1,38 [0,69; 2,80]; 0,3615

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Alaninaminotransferase erhöht	14/216 (6,5)	NE [NE; NE]	14/193 (7,3)	NE [NE; NE]	0,68 [0,32; 1,44]; 0,3054
PT Bilirubin im Blut erhöht	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	0,88 [0,35; 2,24]; 0,7924
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7/216 (3,2)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	0,44 [0,16; 1,17]; 0,0916
PT Aspartataminotransferase erhöht	6/216 (2,8)	NE [NE; NE]	14/193 (7,3)	NE [NE; NE]	**0,29 [0,11; 0,77]; 0,0082**
PT Leukozytenzahl erniedrigt	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	14/193 (7,3)	NE [NE; NE]	**0,06 [0,01; 0,43]; 0,0001**
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	21/193 (10,9)	NE [NE; NE]	**0,04 [0,01; 0,28]; <0,0001**
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	64/216 (29,6)	NE [10,3; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	**9,03 [3,63; 22,50]; <0,0001**
PT Melanozytärer Nävus	34/216 (15,7)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
PT Papillom der Haut	14/216 (6,5)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	50/216 (23,1)	NE [12,0; NE]	67/193 (34,7)	NE [4,1; NE]	**0,41 [0,28; 0,61]; <0,0001**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Anämie	42/216 (19,4)	NE [NE; NE]	36/193 (18,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,47; 1,17]; 0,1929
PT Neutropenie	3/216 (1,4)	NE [NE; NE]	36/193 (18,7)	NE [NE; NE]	**0,05 [0,01; 0,15]; <0,0001**
SOC Augenerkrankungen					
SOC Augenerkrankungen	43/216 (19,9)	NE [15,6; NE]	9/193 (4,7)	NE [11,6; NE]	**2,93 [1,41; 6,09]; 0,0025**
PT Sehen verschwommen	10/216 (4,6)	NE [15,6; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	**6,74 [0,85; 53,38]; 0,0372**
PT Trockenes Auge	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	1,55 [0,41; 5,88]; 0,5182
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42/216 (19,4)	NE [NE; NE]	17/193 (8,8)	NE [NE; NE]	1,66 [0,94; 2,94]; 0,0797
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40/216 (18,5)	21,0 [21,0; NE]	26/193 (13,5)	NE [11,9; NE]	0,96 [0,58; 1,61]; 0,8842
PT Infusionsreaktionen	20/216 (9,3)	NE [NE; NE]	14/193 (7,3)	NE [NE; NE]	1,23 [0,62; 2,43]; 0,5529

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
SOC Psychiatrische Erkrankungen	39/216 (18,1)	NE [NE; NE]	17/193 (8,8)	NE [10,9; NE]	1,55 [0,87; 2,78]; 0,1354
PT Schlaflosigkeit	24/216 (11,1)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [10,9; NE]	1,24 [0,62; 2,49]; 0,5369
PT Angst	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	1,20 [0,40; 3,62]; 0,7442
SOC Gefäßerkrankungen					
SOC Gefäßerkrankungen	30/216 (13,9)	NE [NE; NE]	17/193 (8,8)	NE [NE; NE]	1,29 [0,70; 2,35]; 0,4086
SOC Herzerkrankungen					
SOC Herzerkrankungen	24/216 (11,1)	NE [12,4; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	1,26 [0,59; 2,70]; 0,5510
SOC Leber- und Gallenerkrankungen					
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	18/216 (8,3)	NE [NE; NE]	9/193 (4,7)	NE [NE; NE]	1,14 [0,50; 2,59]; 0,7547
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17/216 (7,9)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [12,9; NE]	2,44 [0,81; 7,37]; 0,1022

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.					
a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.					
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class					

Nachfolgend sind nur solche SOC und PT grafisch dargestellt, für welche auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (siehe Tabelle 4-71) festgestellt wurde.

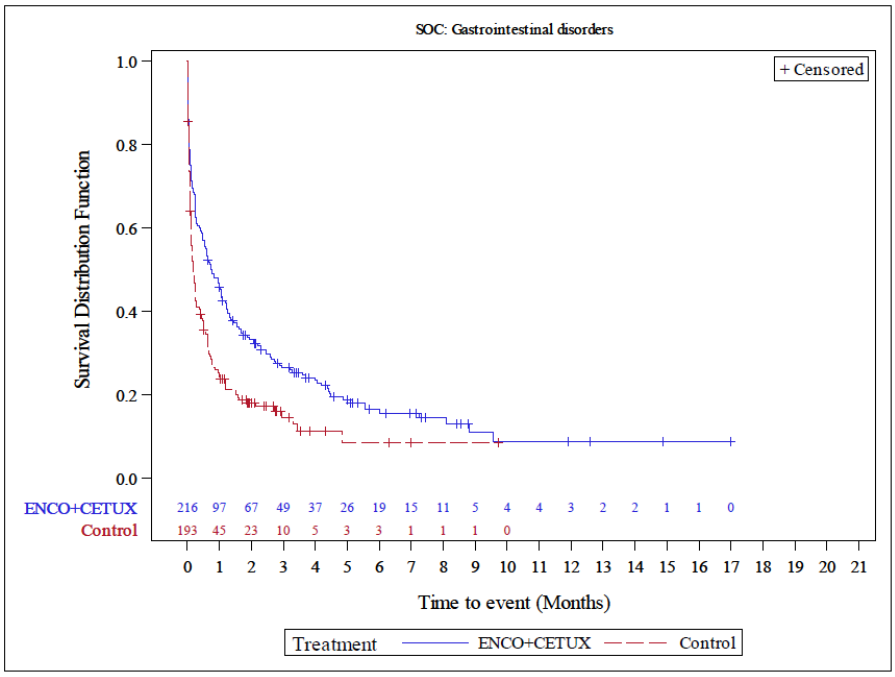


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

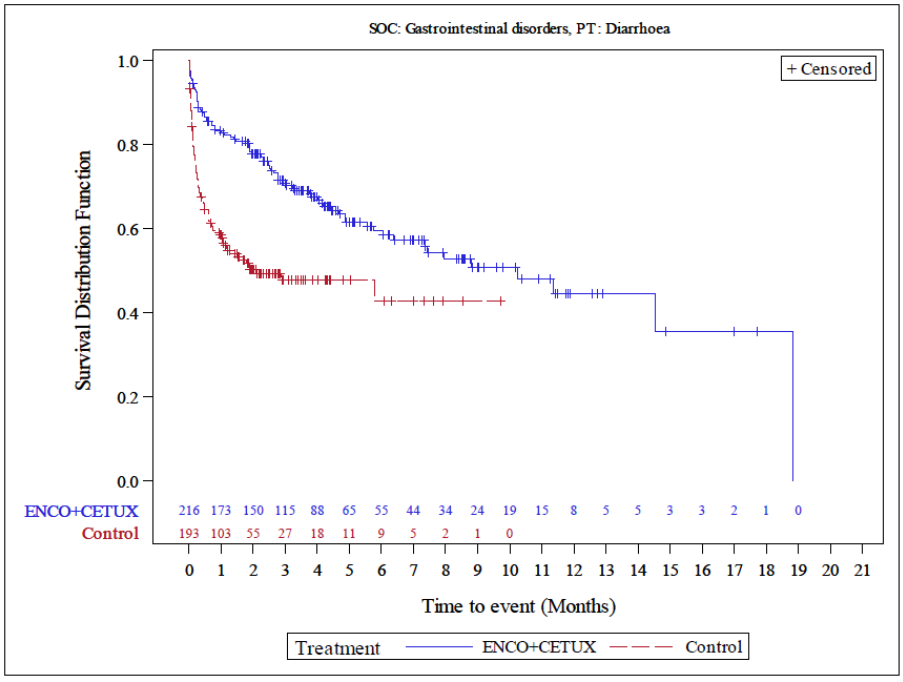


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

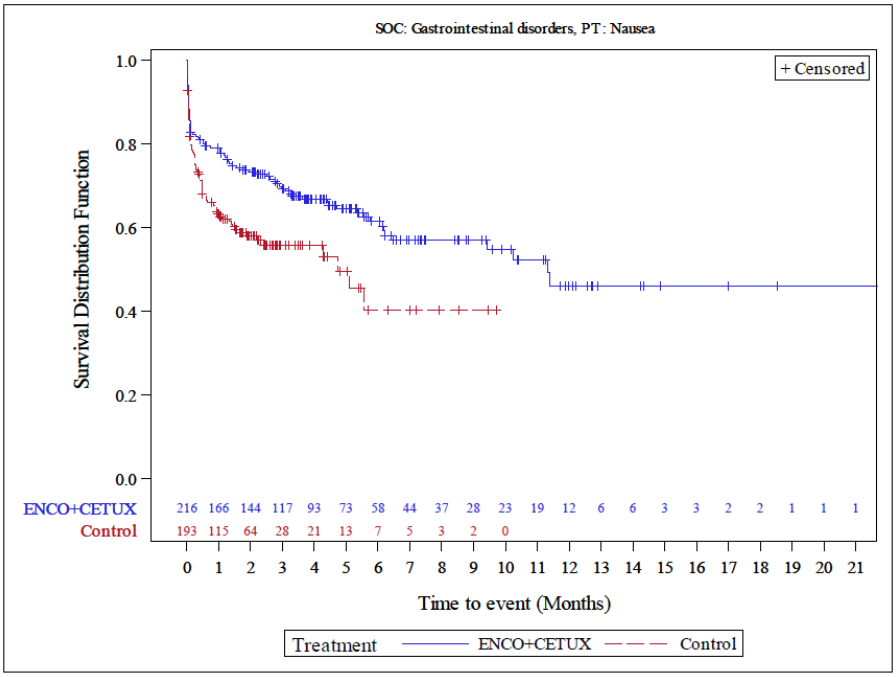


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

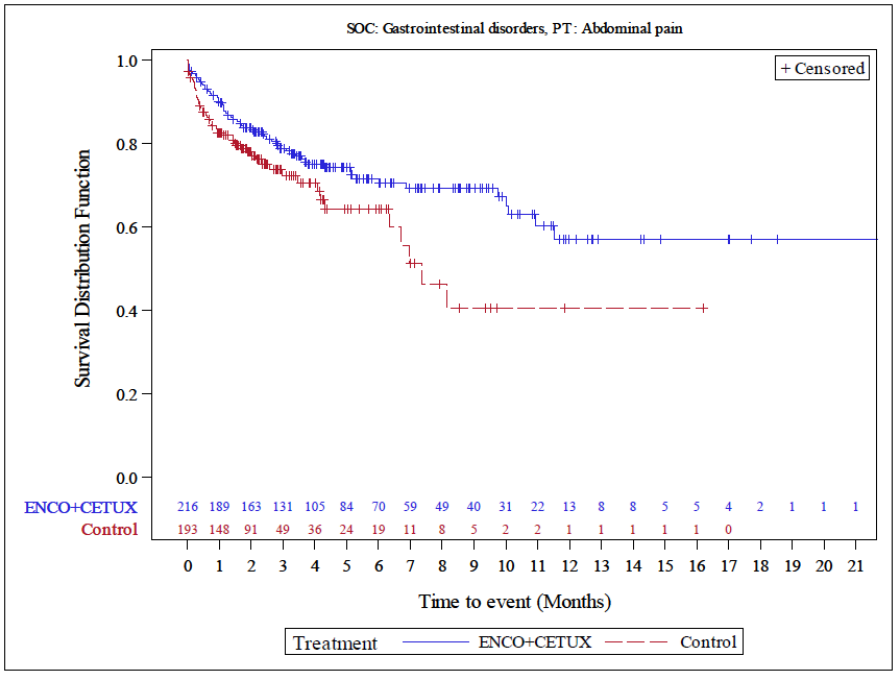


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

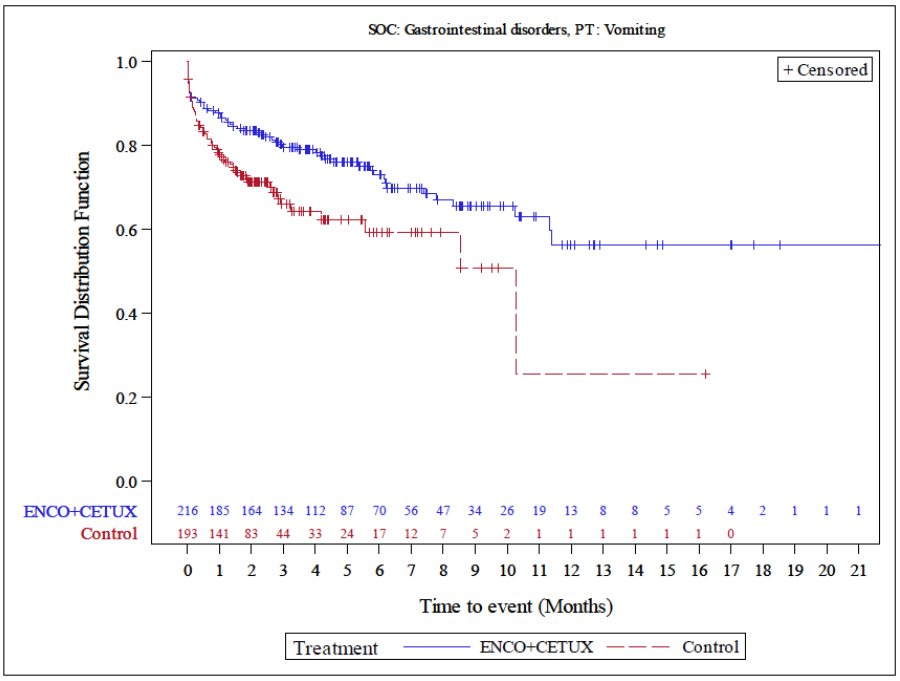


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

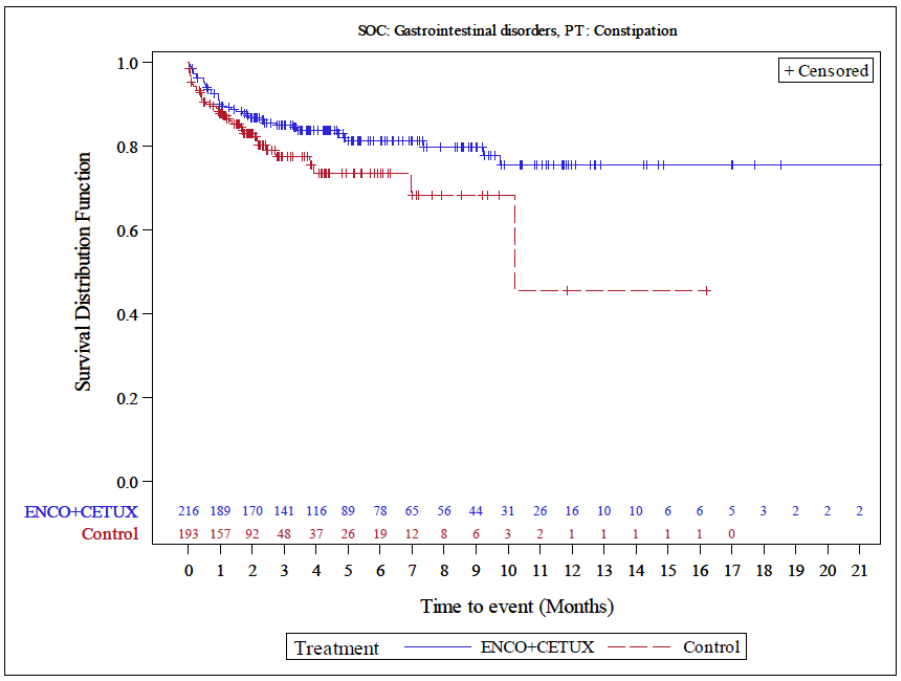


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

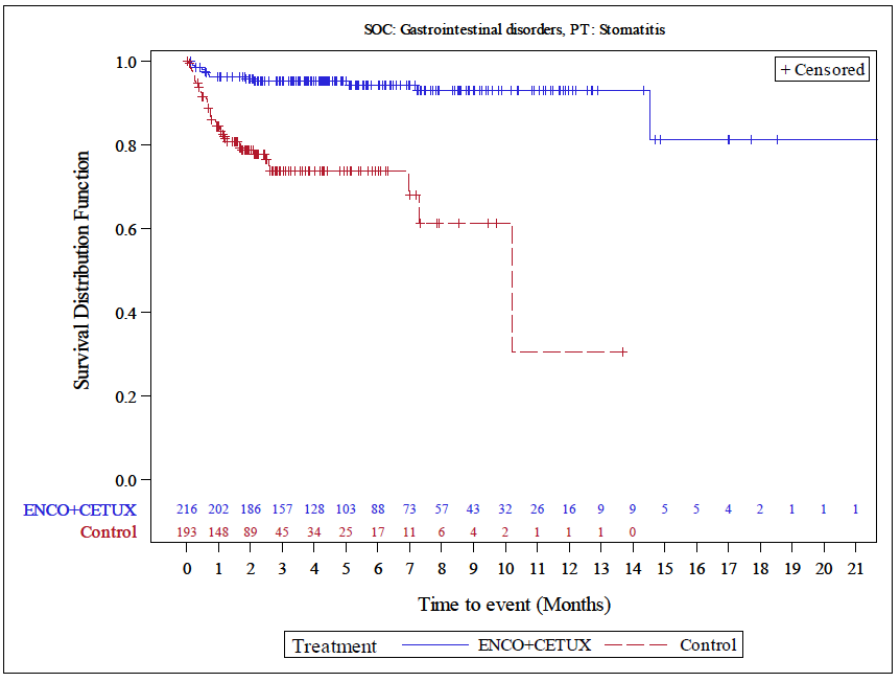


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

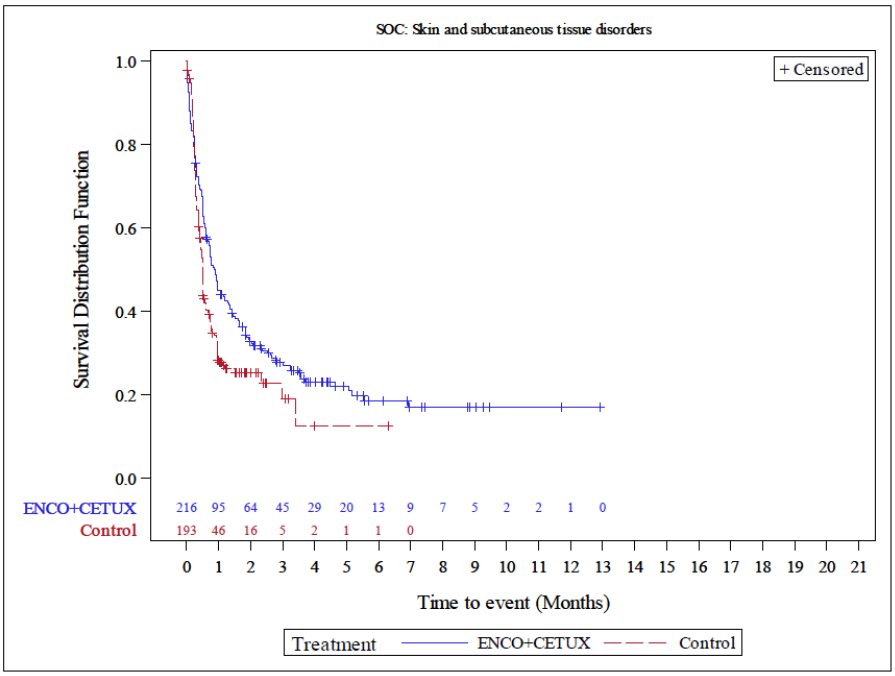


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

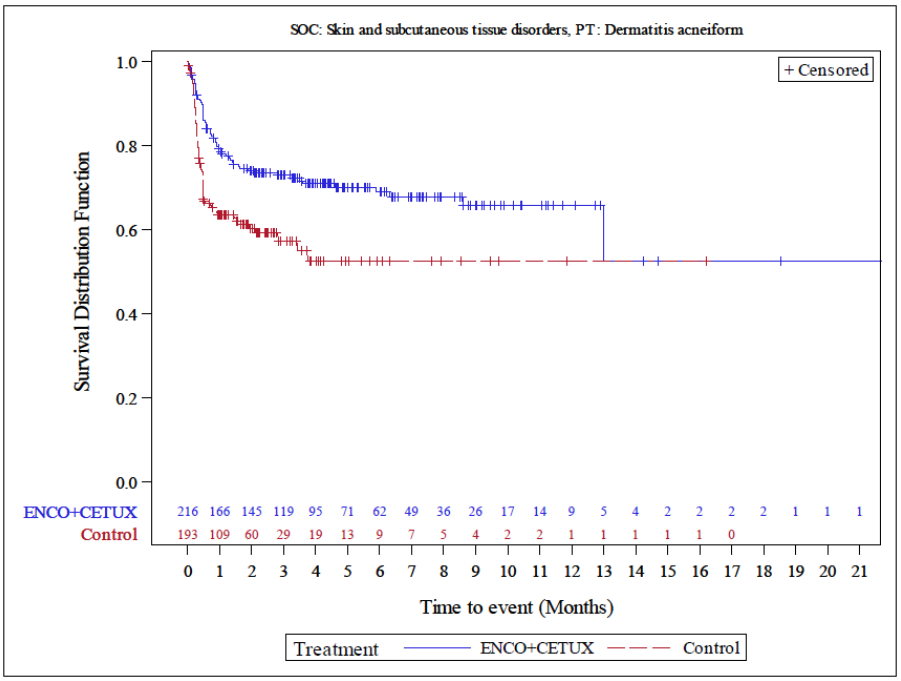


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

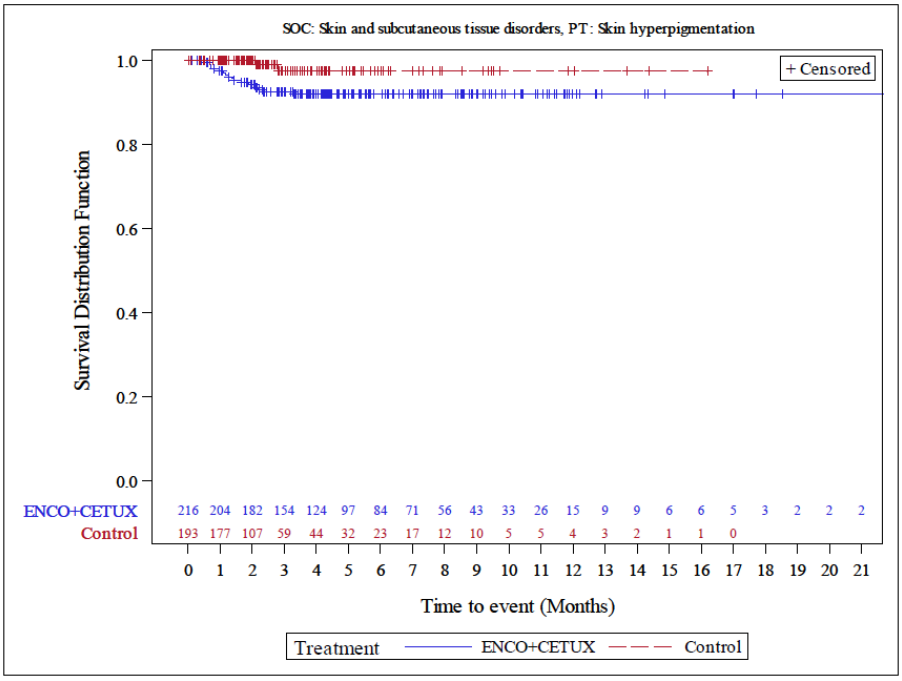


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hauthyperpigmentierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

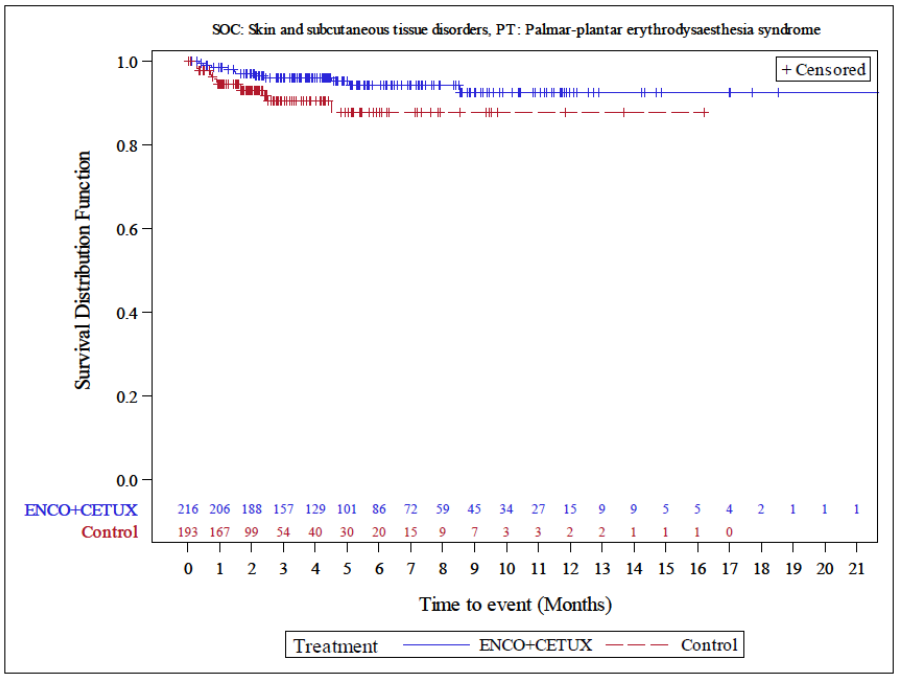


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

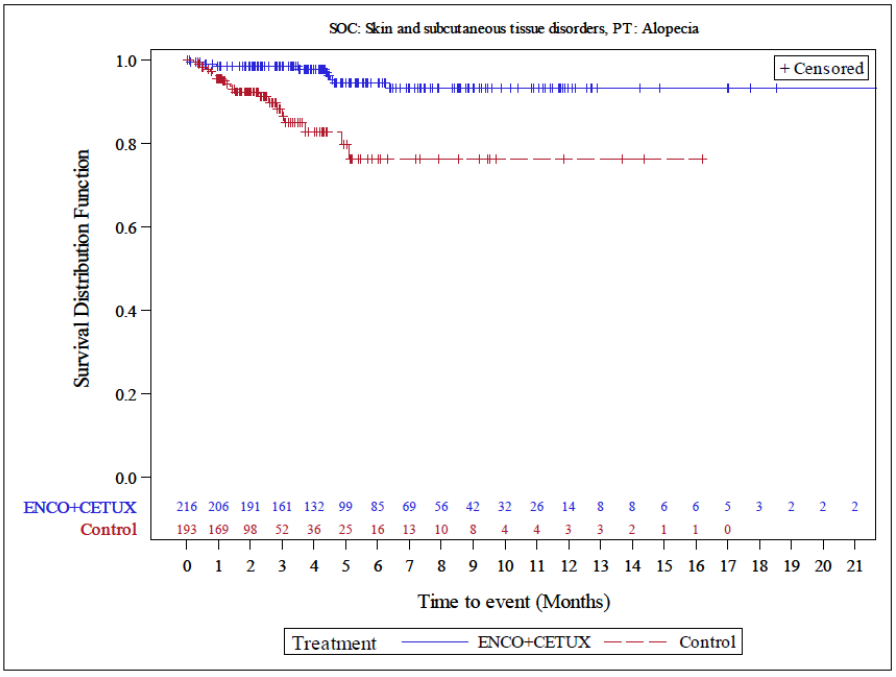


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

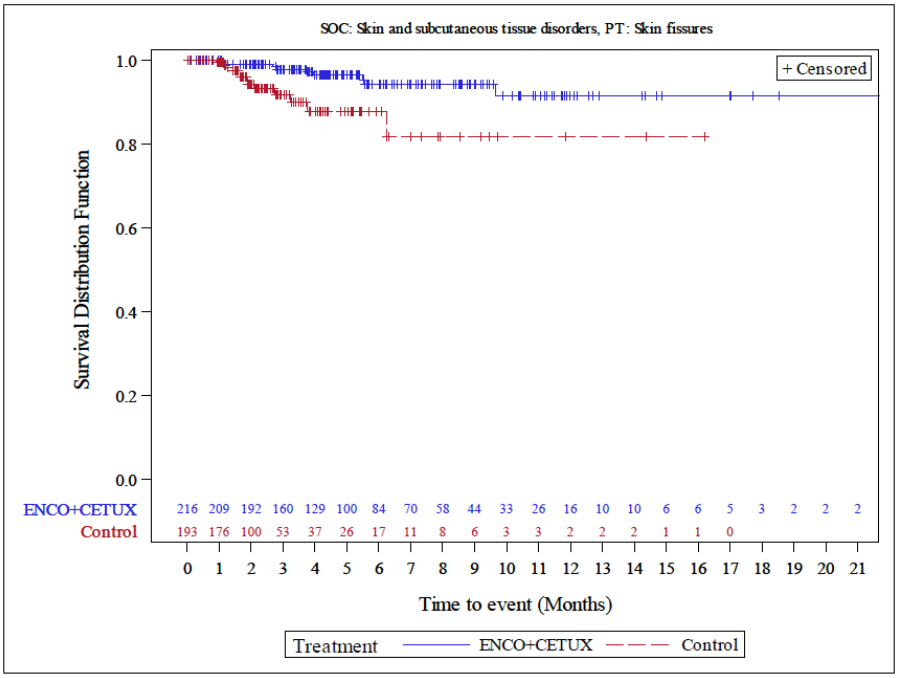


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hautfissuren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

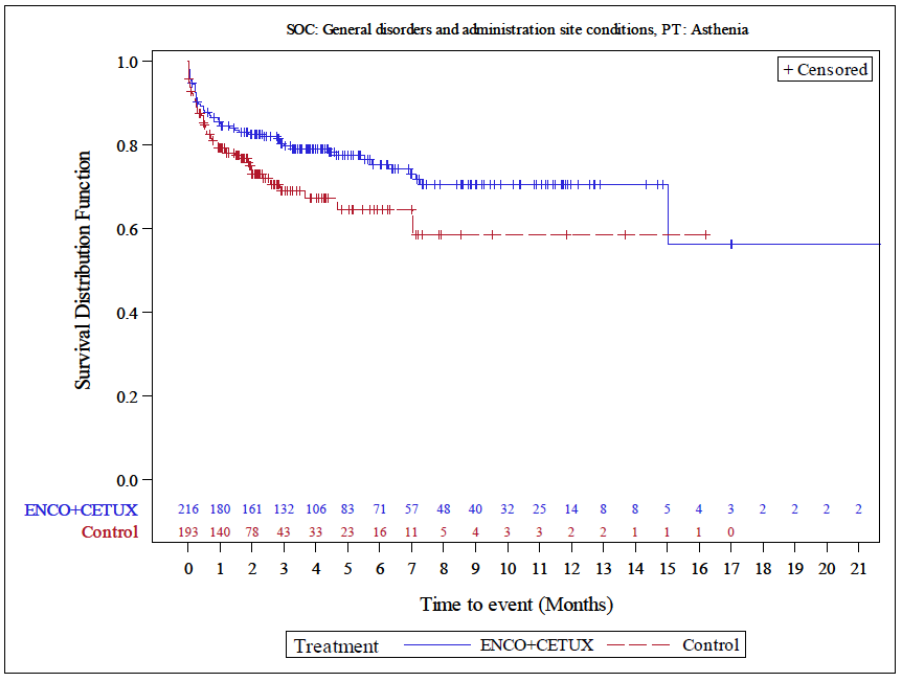


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

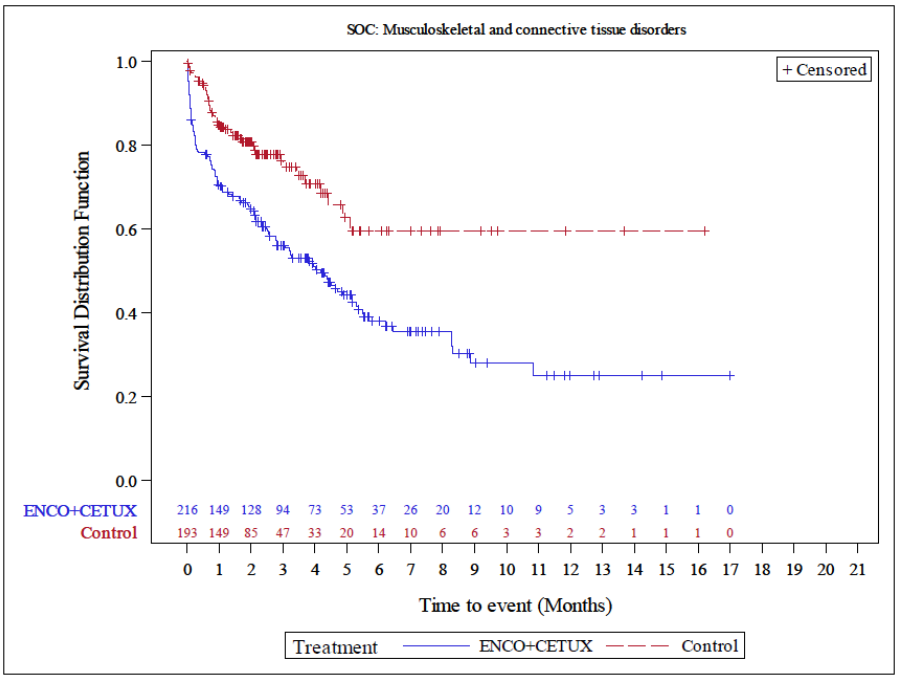


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

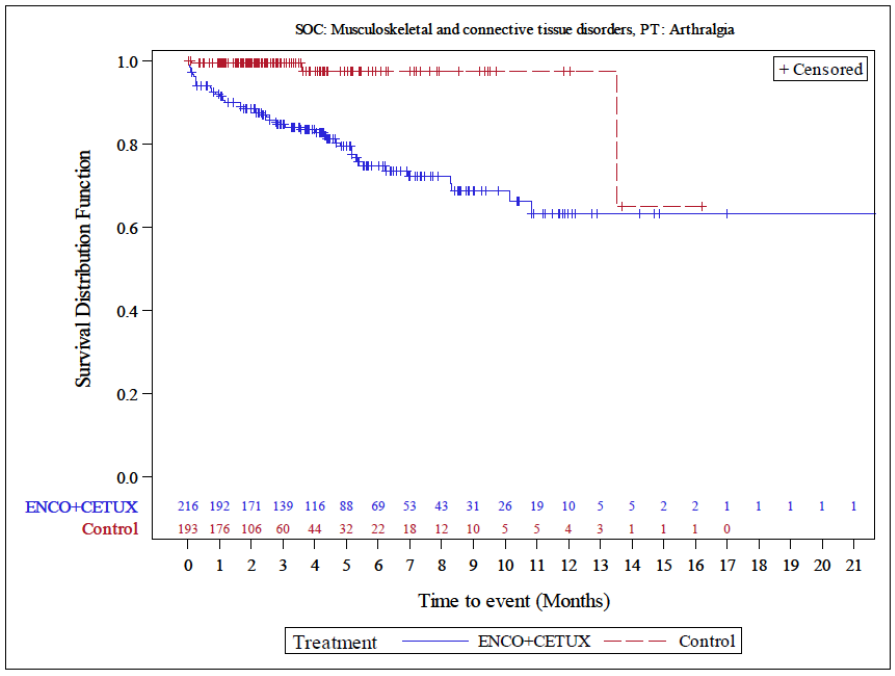


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

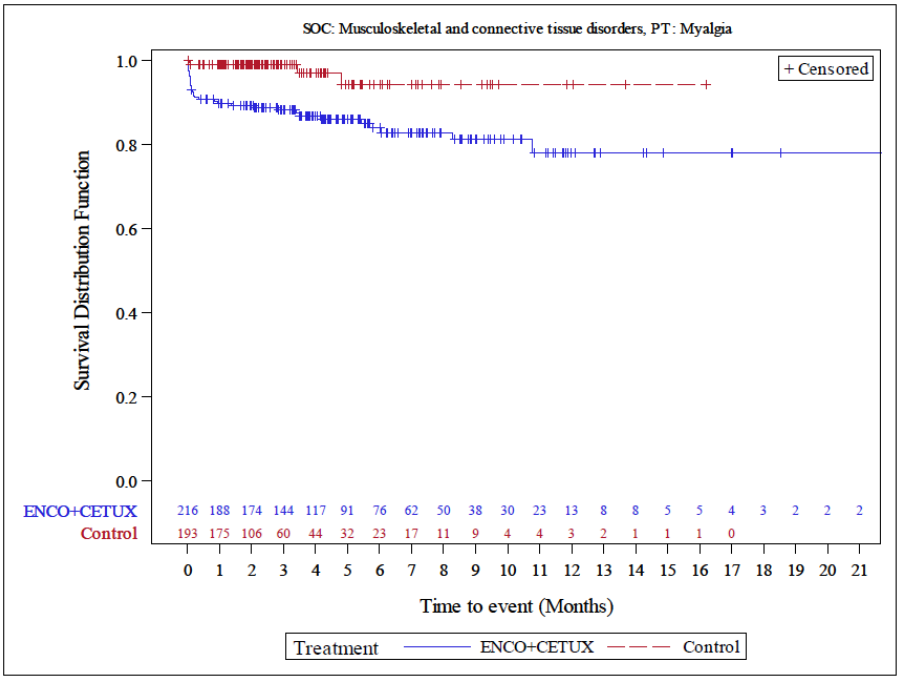


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Myalgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

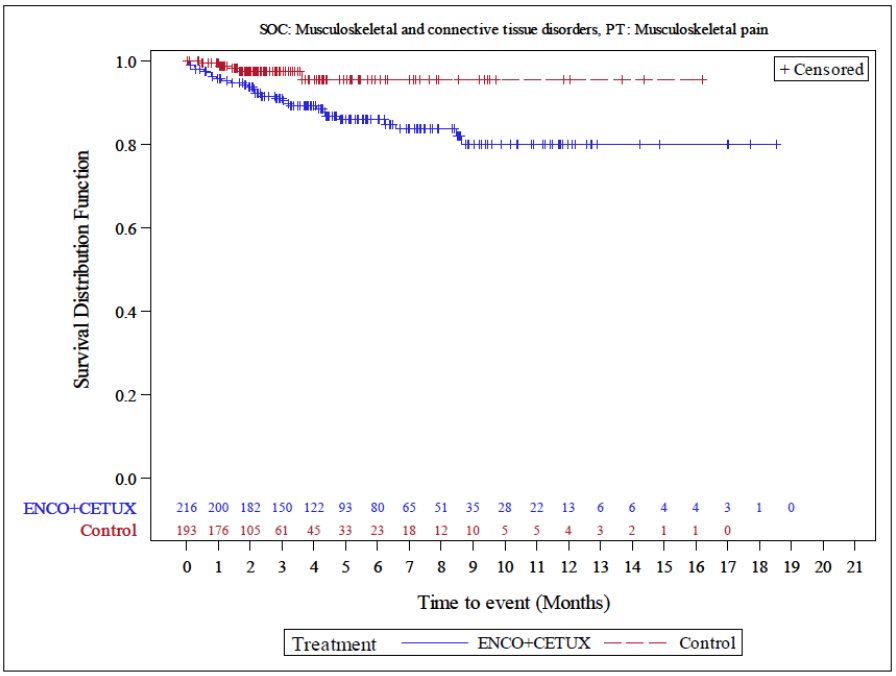


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

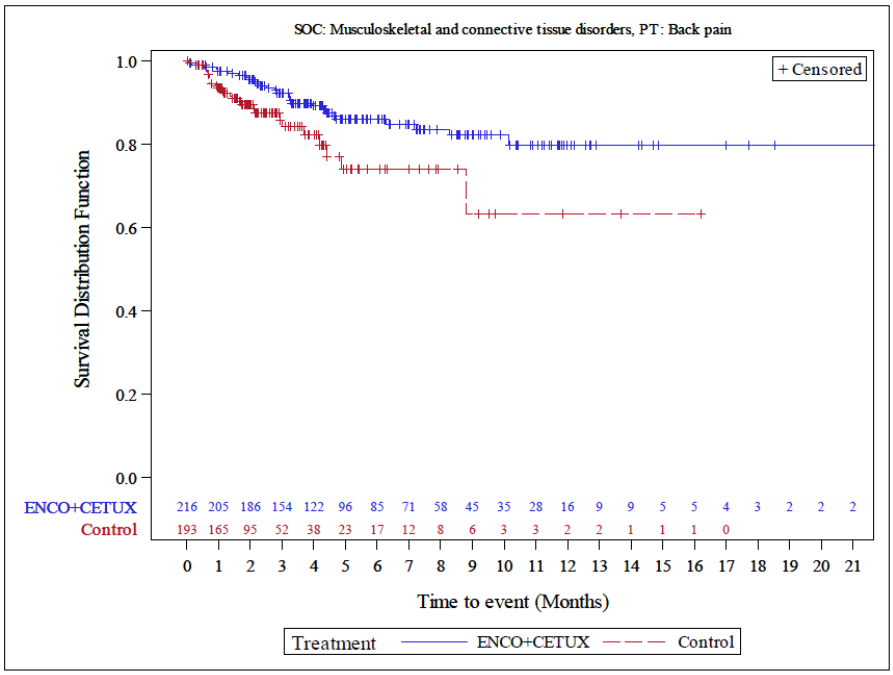


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

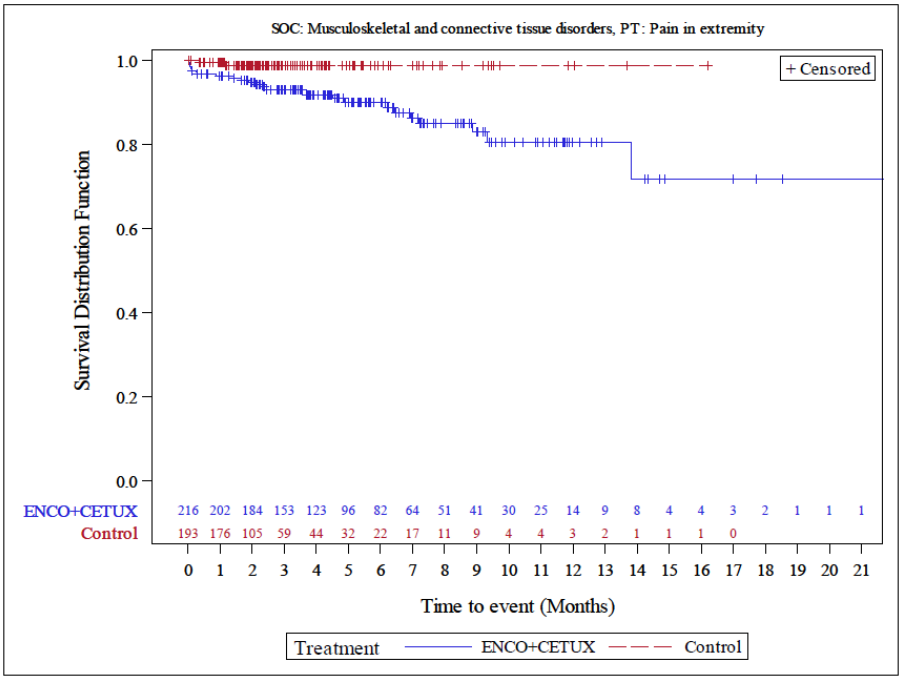


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen in den Extremitäten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

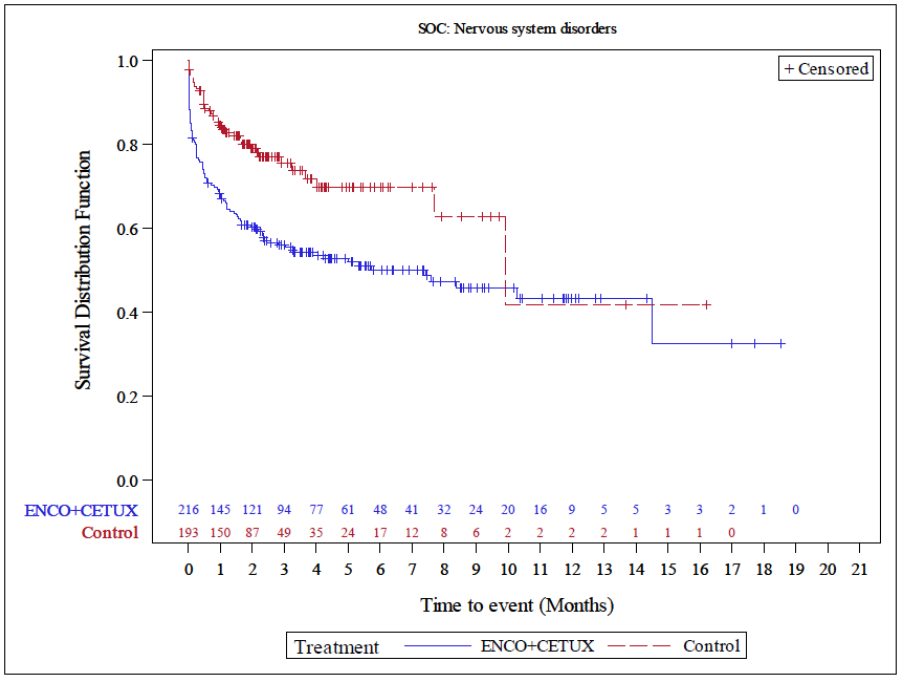


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

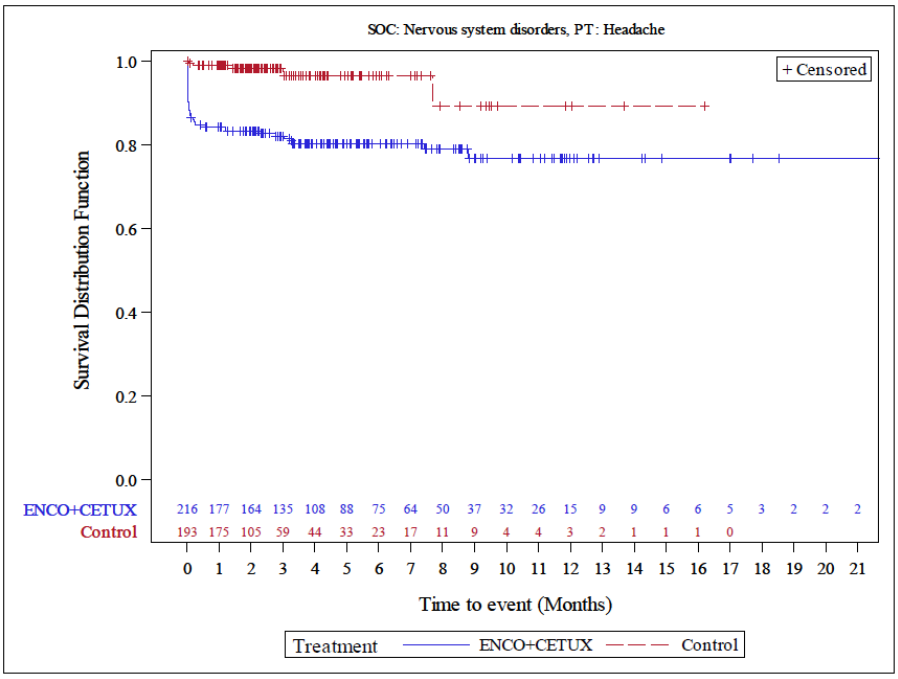


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

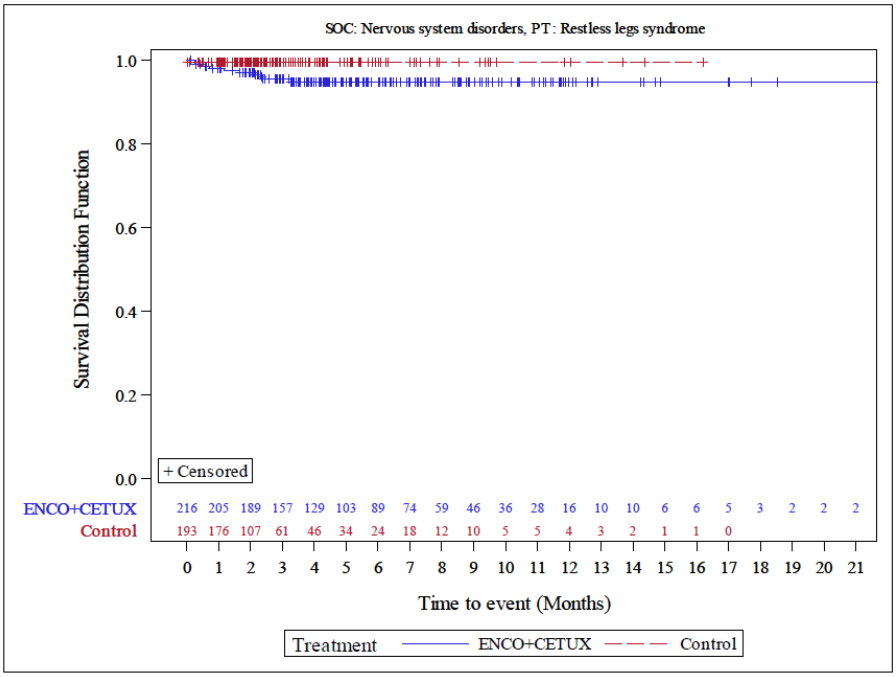


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Syndrom der ruhelosen Beine aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

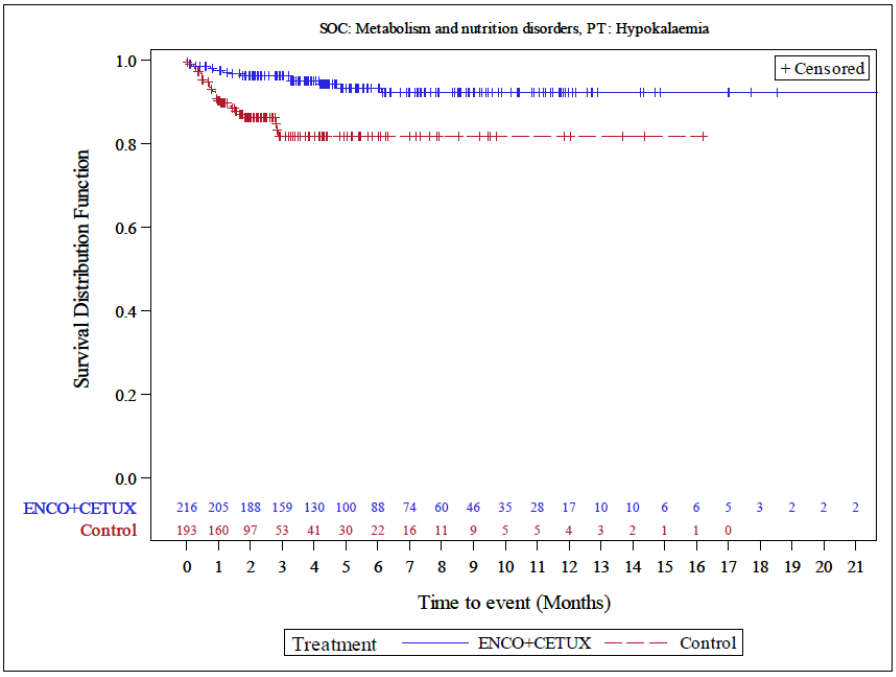


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

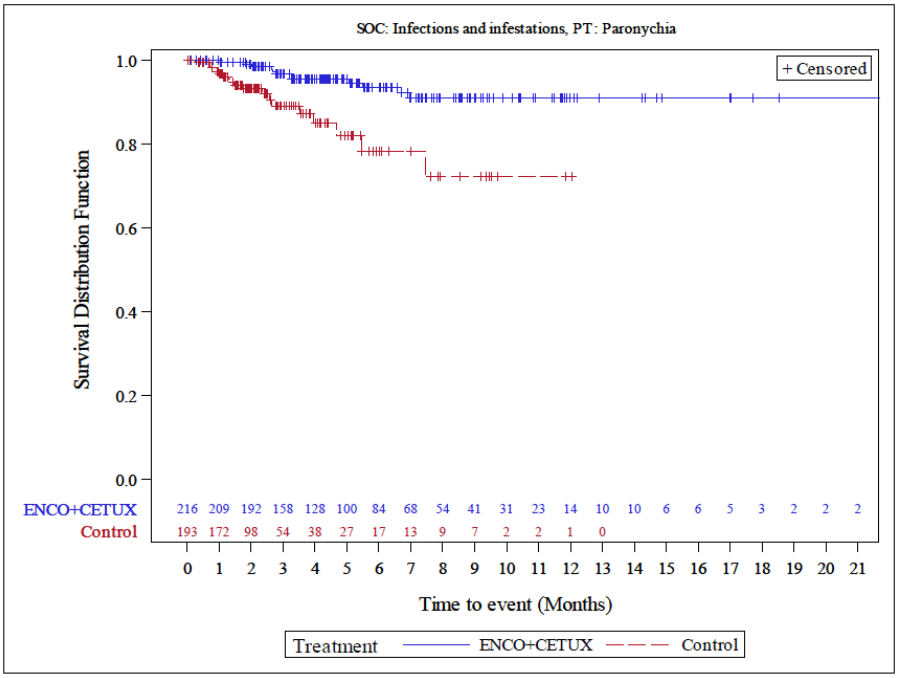


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Paronychie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

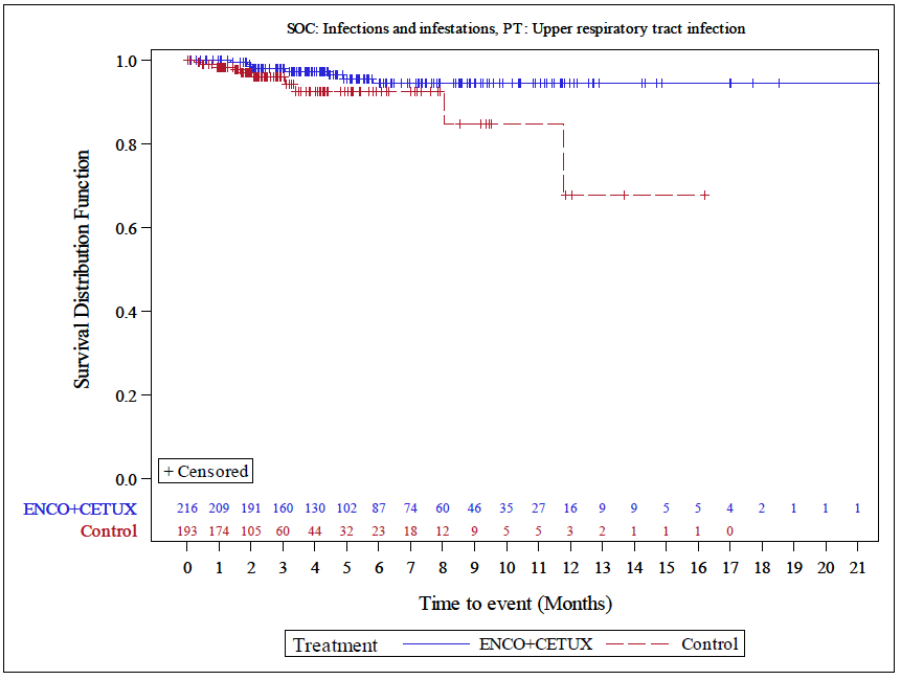


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

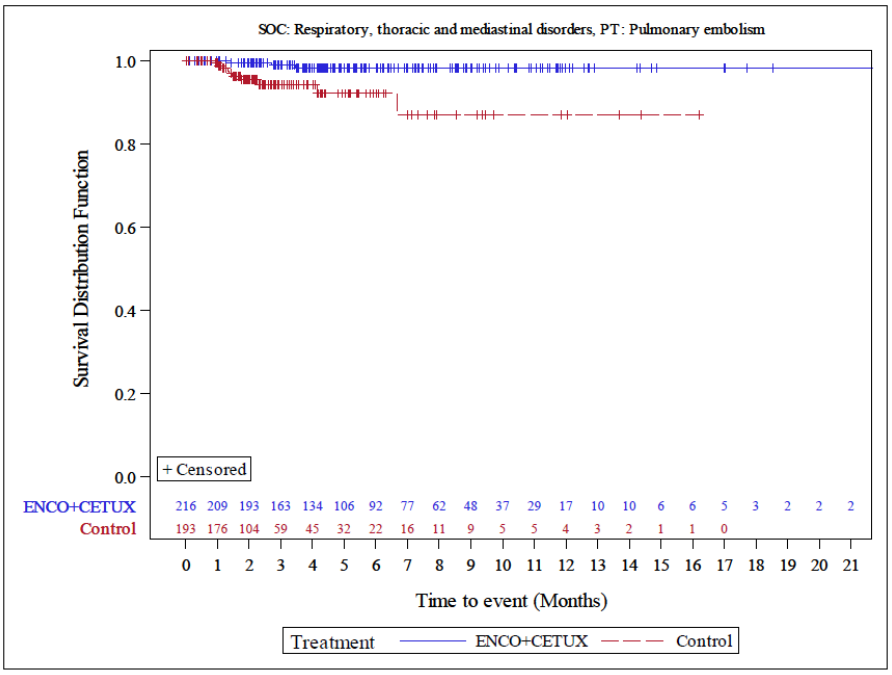


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lungenembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

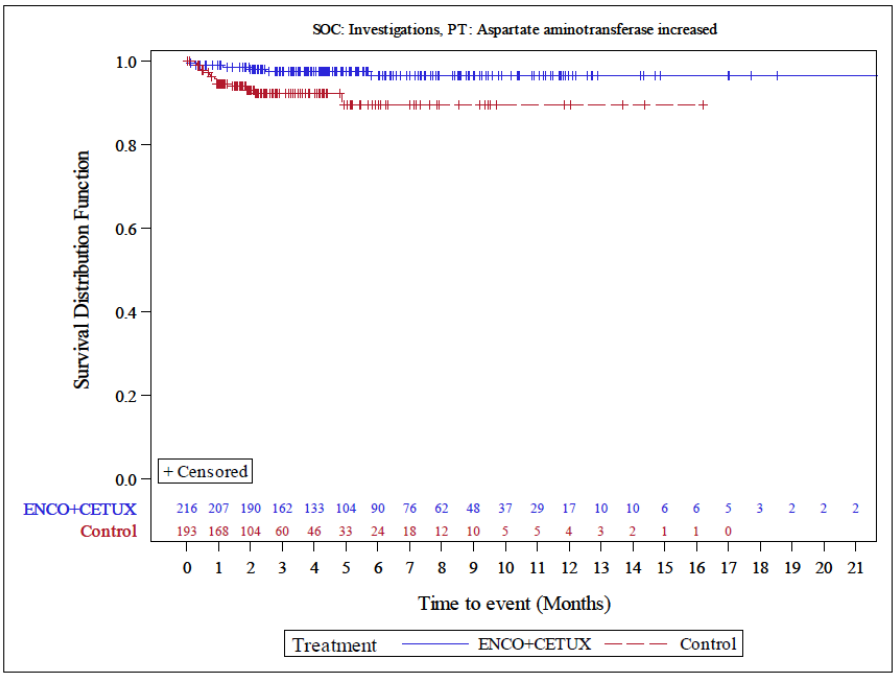


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Aspartataminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

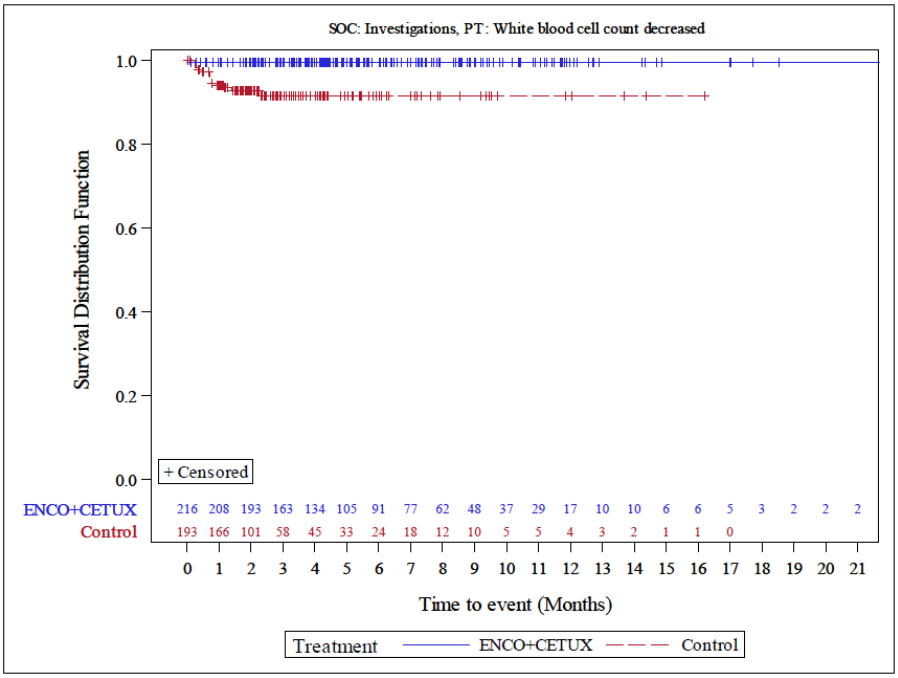


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Leukozytenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

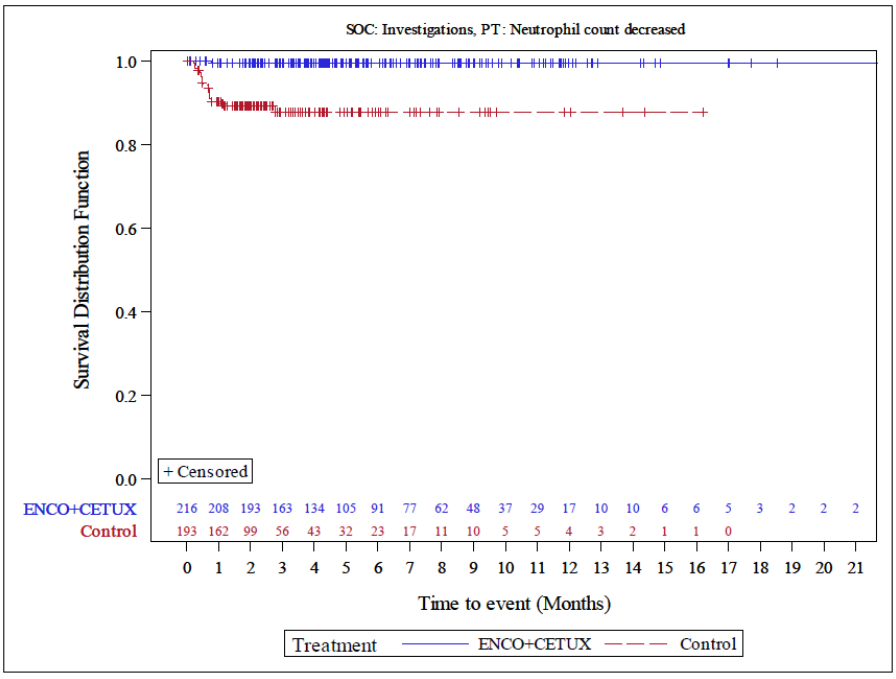


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

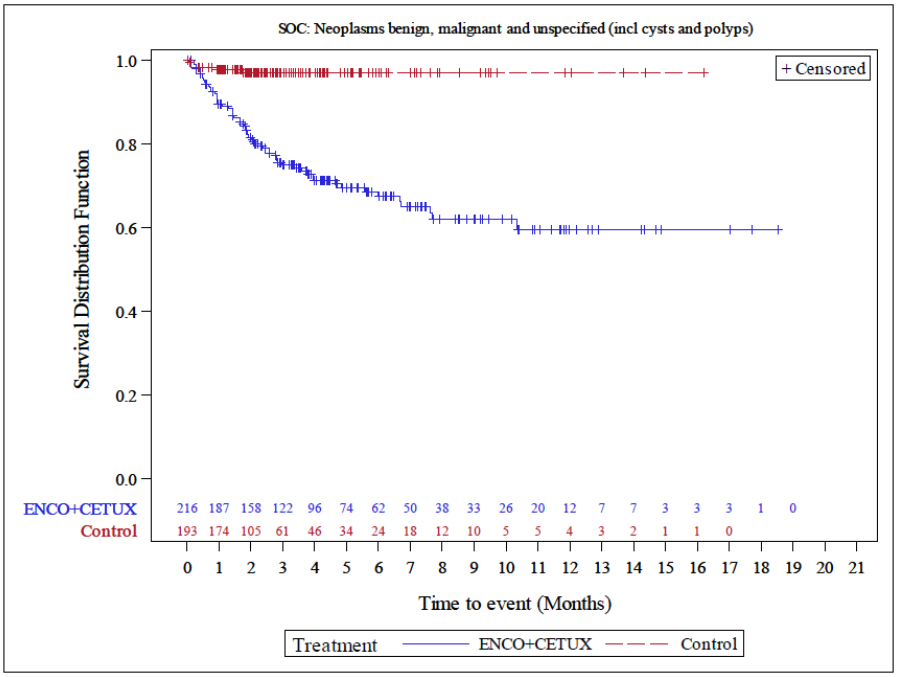


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

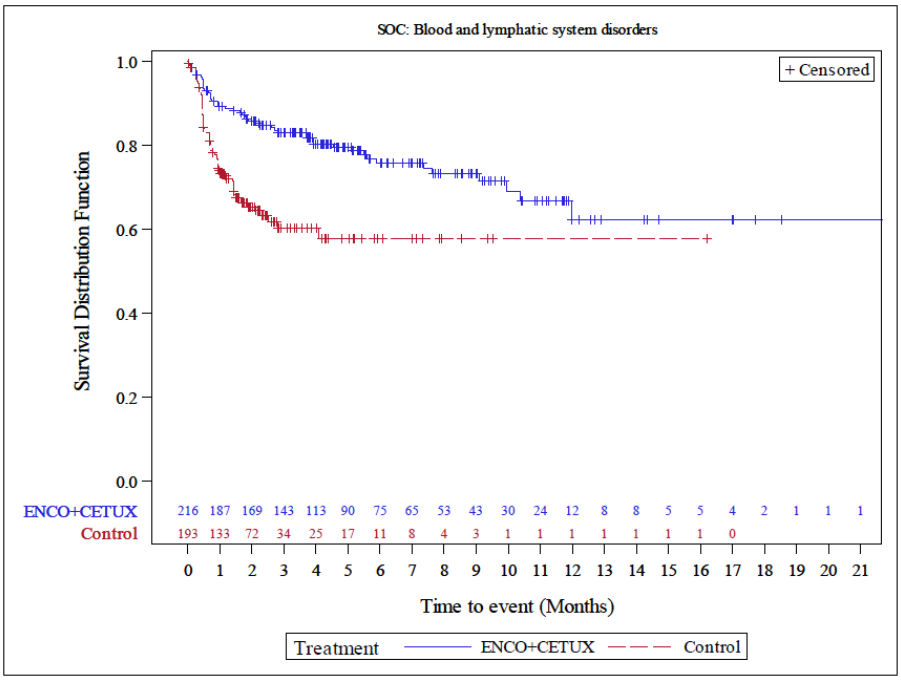


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

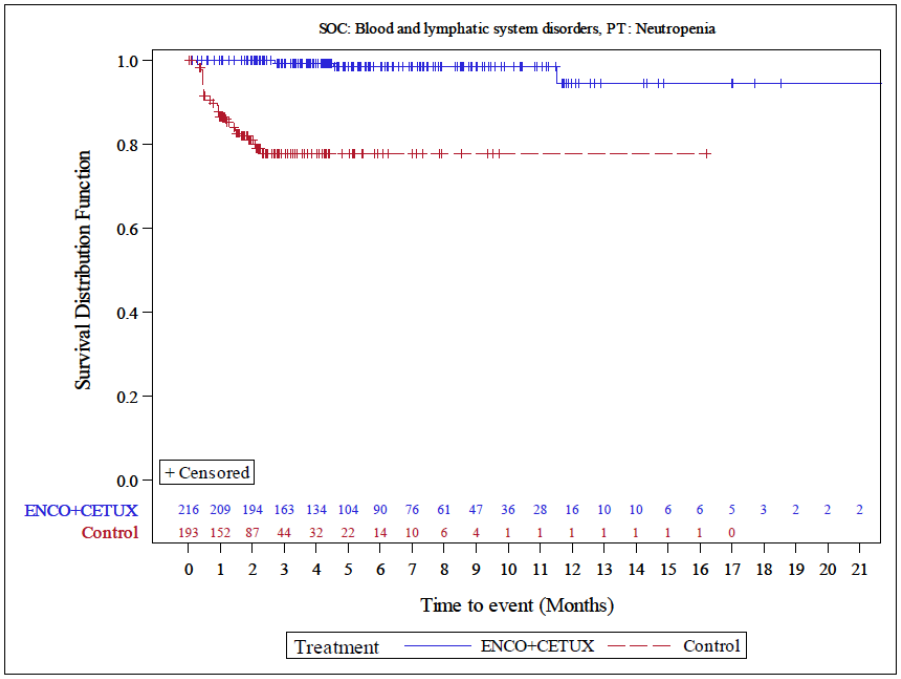


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

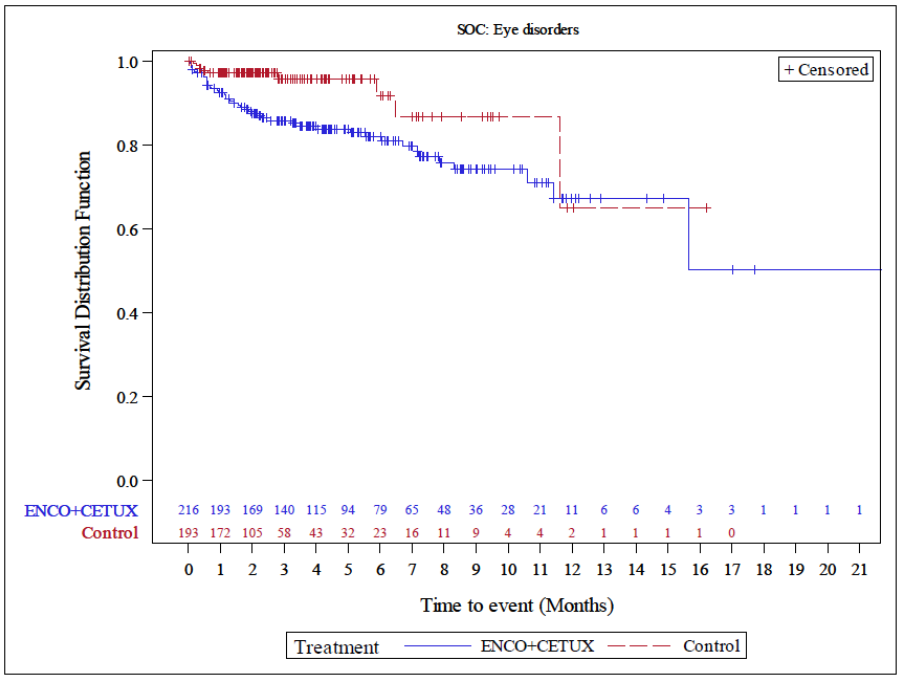


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

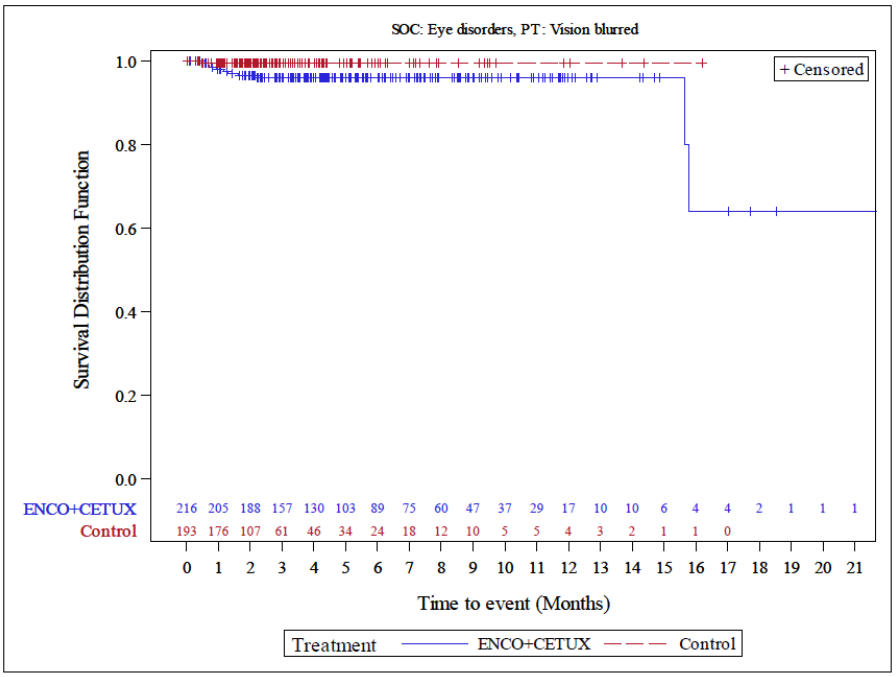


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Sehen verschwommen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36/216 (16,7)	22,8 [22,8; NE]	35/193 (18,1)	NE [NE; NE]	**0,58 [0,36; 0,93]; 0,0233**
PT Darmverschluss	11/216 (5,1)	22,8 [22,8; NE]	7/193 (3,6)	NE [NE; NE]	0,87 [0,33; 2,34]; 0,7901
PT Diarrhoe	0/216 (0,0)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20/216 (9,3)	NE [17,0; NE]	16/193 (8,3)	NE [NE; NE]	0,64 [0,32; 1,28]; 0,2032

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class

Nachfolgend sind nur solche SOC und PT grafisch dargestellt, für welche auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (siehe Tabelle 4-72) festgestellt wurde.

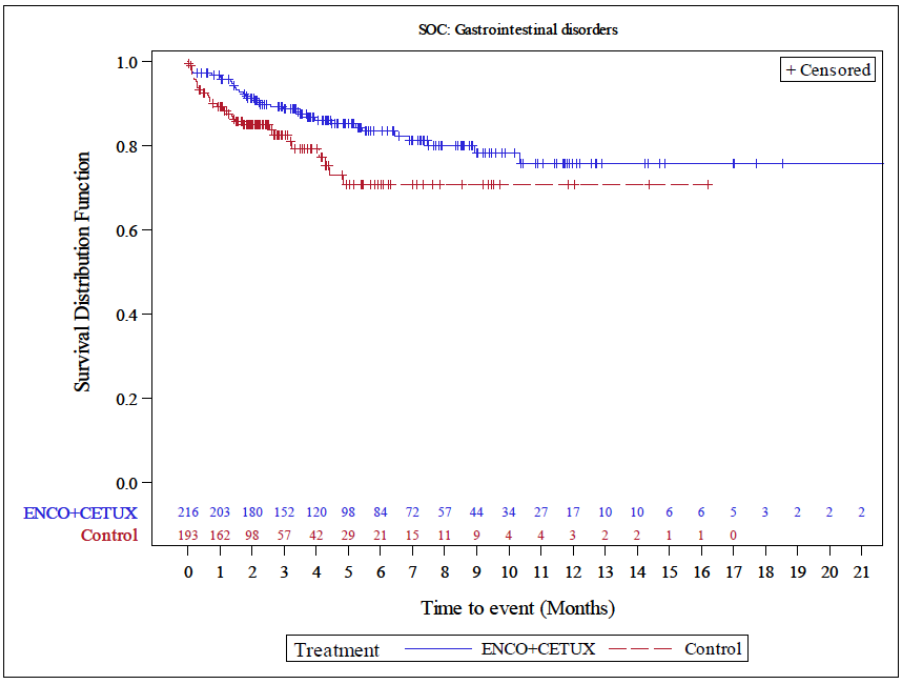


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	42/216 (19,4)	22,8 [22,8; NE]	52/193 (26,9)	9,4 [4,4; NE]	**0,40 [0,26; 0,61]; <0,0001**
PT Darmverschluss	10/216 (4,6)	22,8 [22,8; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	1,12 [0,37; 3,41]; 0,8373
PT Abdominalschmerz	7/216 (3,2)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	0,40 [0,15; 1,06]; 0,0582
PT Diarrhoe	6/216 (2,8)	NE [NE; NE]	20/193 (10,4)	NE [NE; NE]	**0,14 [0,05; 0,35]; <0,0001**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24/216 (11,1)	NE [NE; NE]	29/193 (15,0)	NE [8,5; NE]	**0,49 [0,28; 0,86]; 0,0108**
PT Asthenie	8/216 (3,7)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	**0,38 [0,15; 1,00]; 0,0441**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/216 (10,2)	NE [17,0; NE]	20/193 (10,4)	NE [NE; NE]	0,58 [0,31; 1,09]; 0,0871

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Untersuchungen					
SOC Untersuchungen	20/216 (9,3)	NE [NE; NE]	30/193 (15,5)	NE [NE; NE]	**0,39 [0,22; 0,70]; 0,0012**
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	NE [NE; NE]	**0,05 [0,01; 0,35]; <0,0001**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18/216 (8,3)	NE [NE; NE]	22/193 (11,4)	NE [NE; NE]	**0,51 [0,27; 0,96]; 0,0347**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14/216 (6,5)	NE [NE; NE]	37/193 (19,2)	NE [7,4; NE]	**0,20 [0,11; 0,38]; <0,0001**
PT Anämie	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [NE; NE]	0,48 [0,21; 1,07]; 0,0687
PT Neutropenie	2/216 (0,9)	NE [NE; NE]	20/193 (10,4)	NE [NE; NE]	**0,06 [0,01; 0,28]; <0,0001**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13/216 (6,0)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [NE; NE]	1,52 [0,48; 4,80]; 0,4734
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
SOC Erkrankungen des Nervensystems	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,13 [0,57; 7,91]; 0,2499

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
SOC Leber- und Gallenerkrankungen					
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	1,06 [0,35; 3,17]; 0,9202
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9/216 (4,2)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	NE [NE; NE]	**0,29 [0,13; 0,68]; 0,0024**
SOC Gefäßerkrankungen					
SOC Gefäßerkrankungen	8/216 (3,7)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	0,58 [0,23; 1,50]; 0,2618
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7/216 (3,2)	NE [NE; NE]	12/193 (6,2)	NE [NE; NE]	**0,37 [0,14; 0,96]; 0,0346**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class

Nachfolgend sind nur solche SOC und PT grafisch dargestellt, für welche auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (siehe Tabelle 4-73) festgestellt wurde.

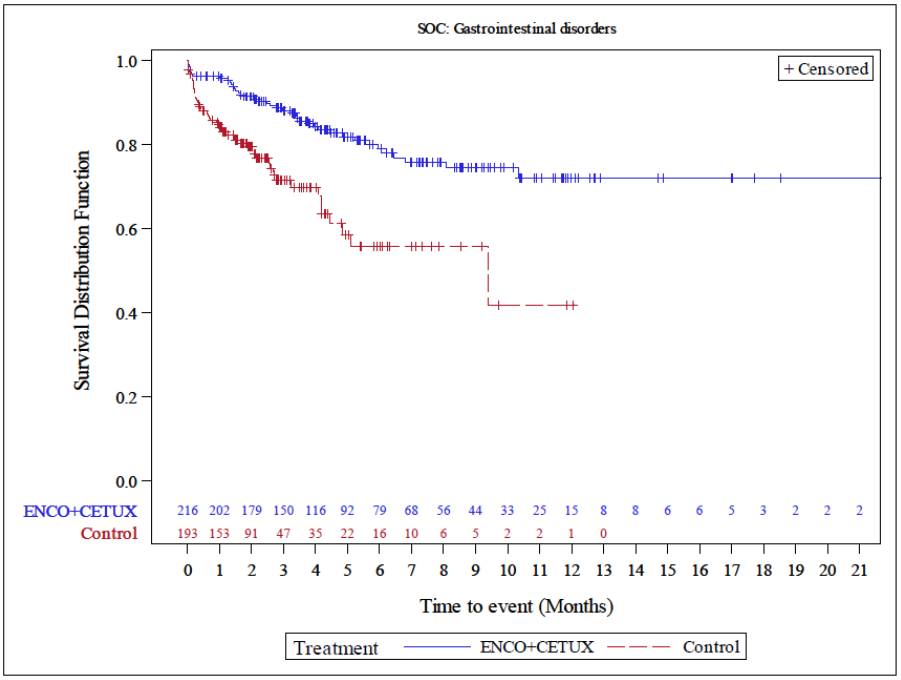


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

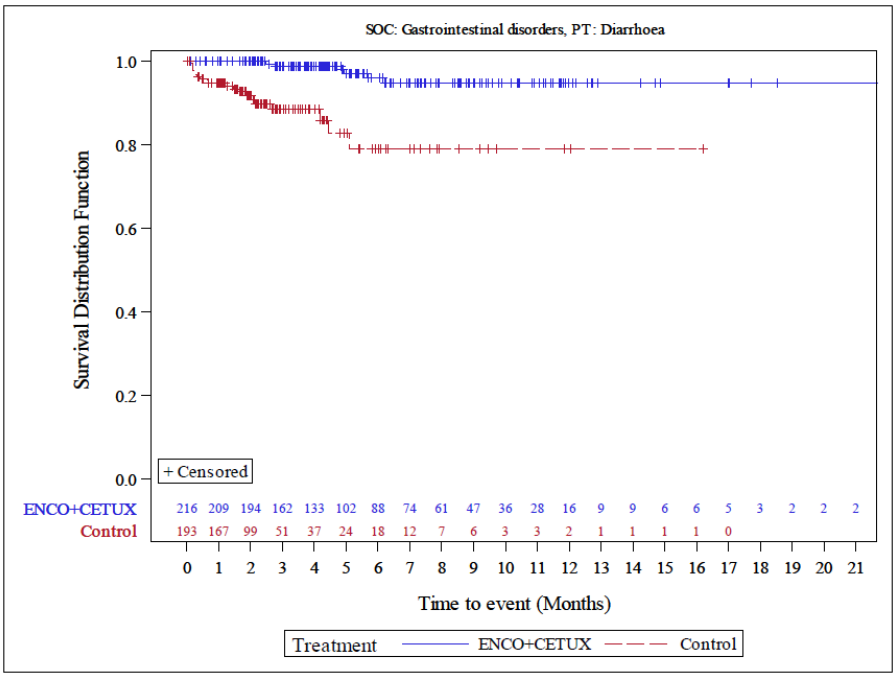


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

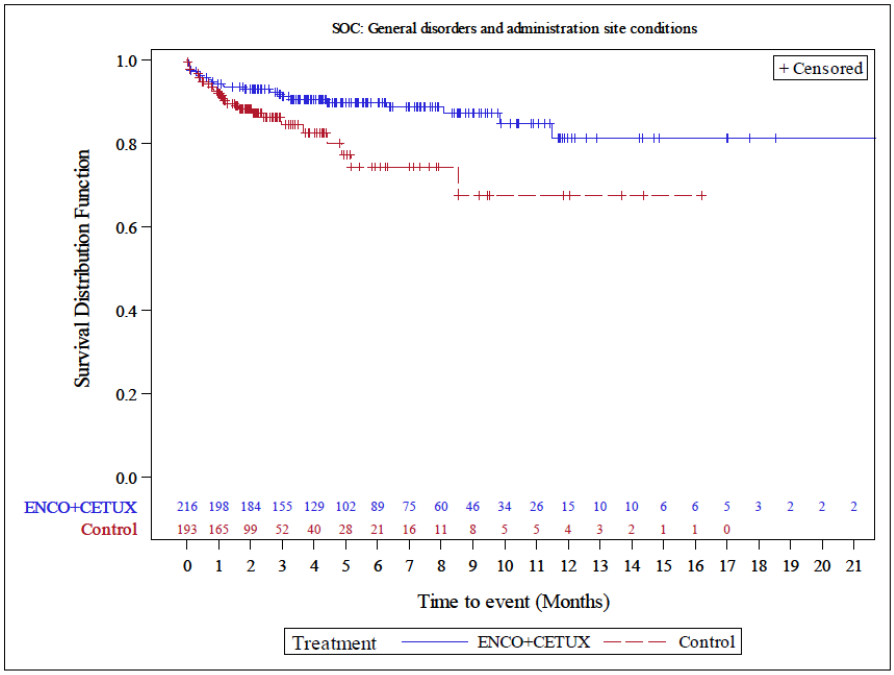


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

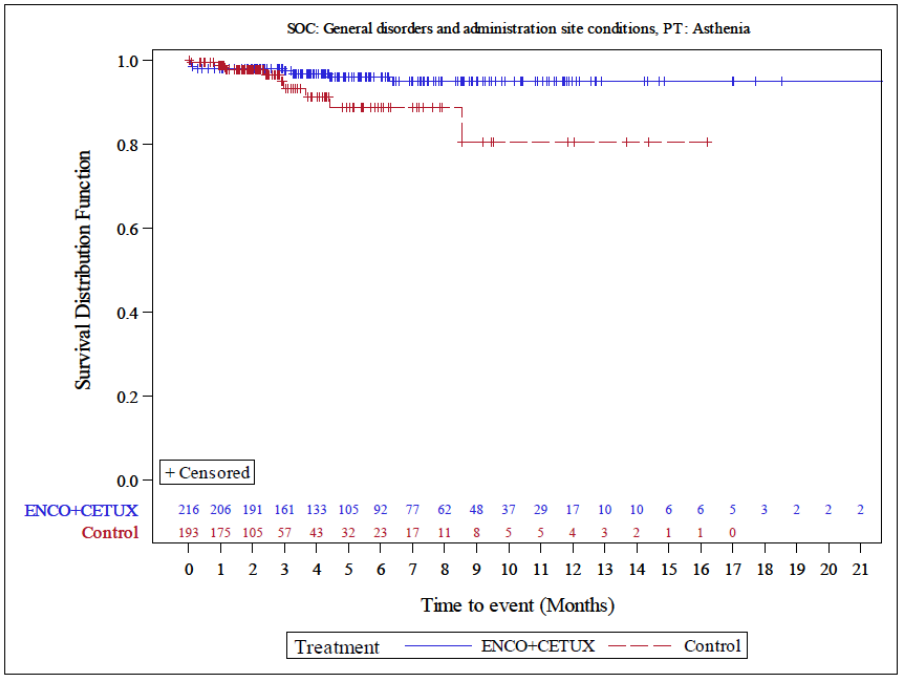


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

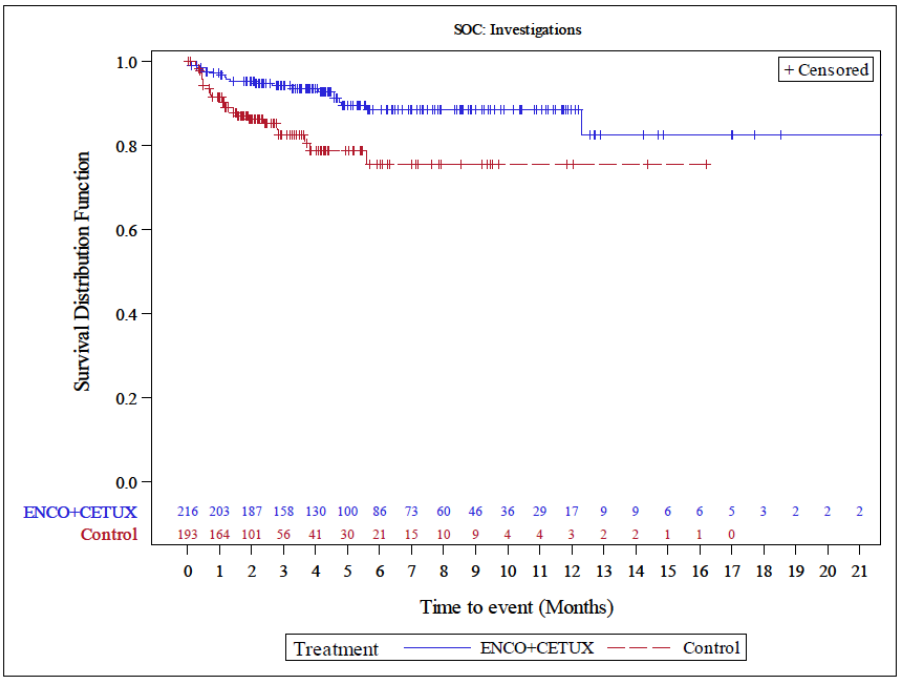


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

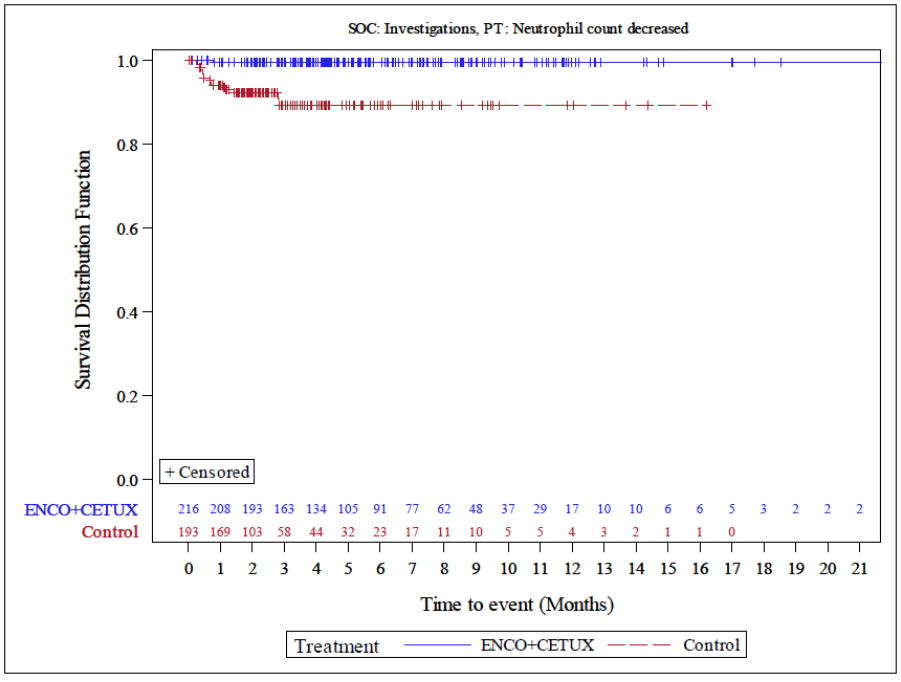


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

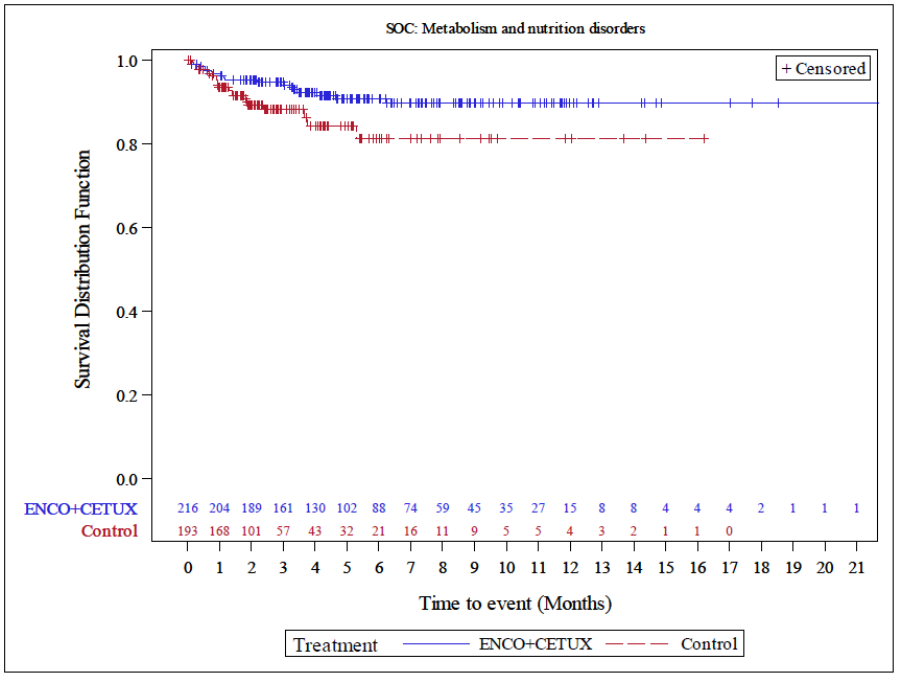


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

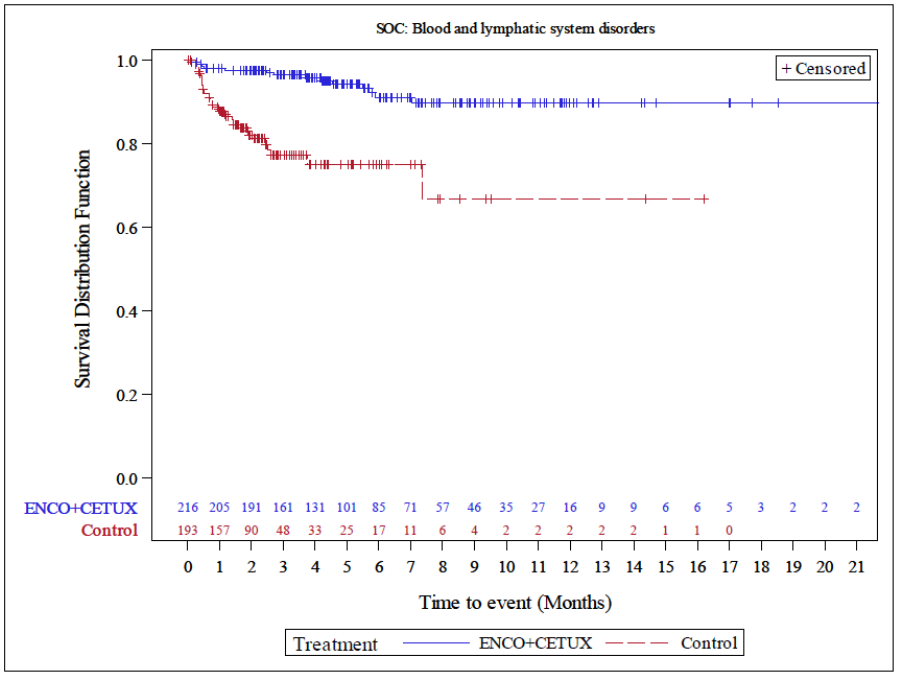


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

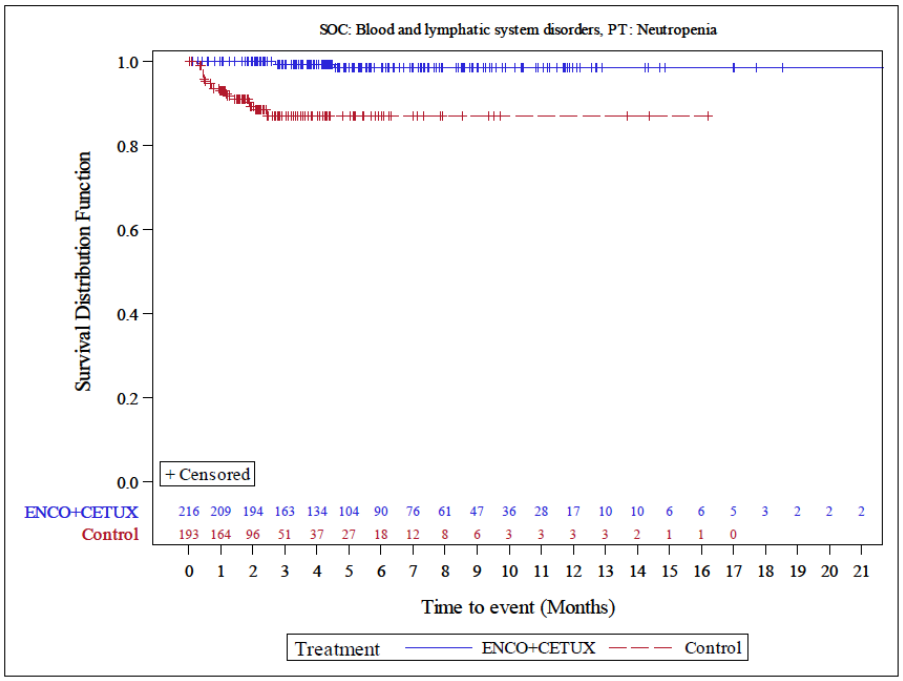


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

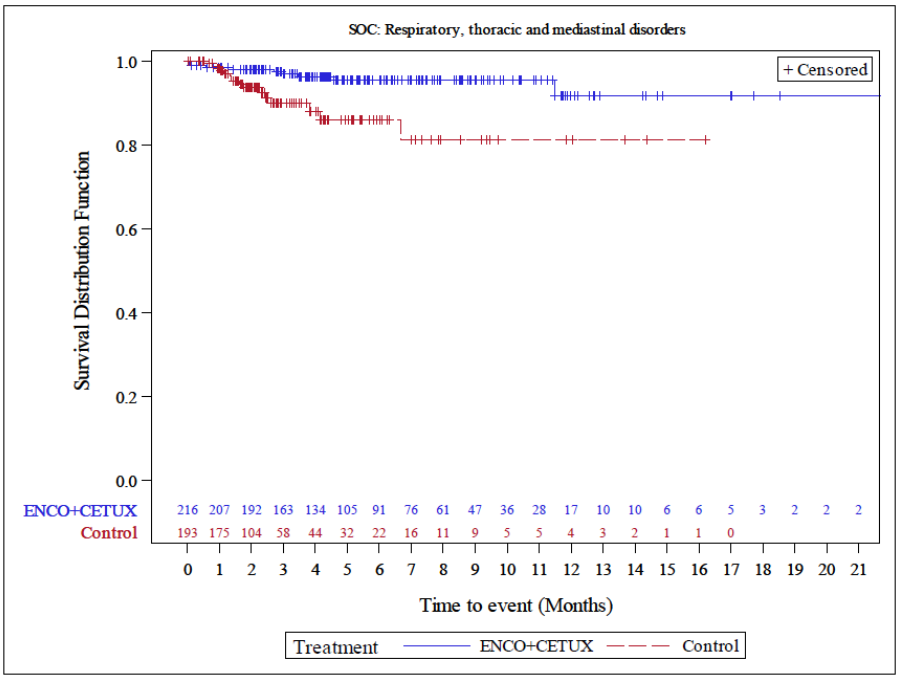


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

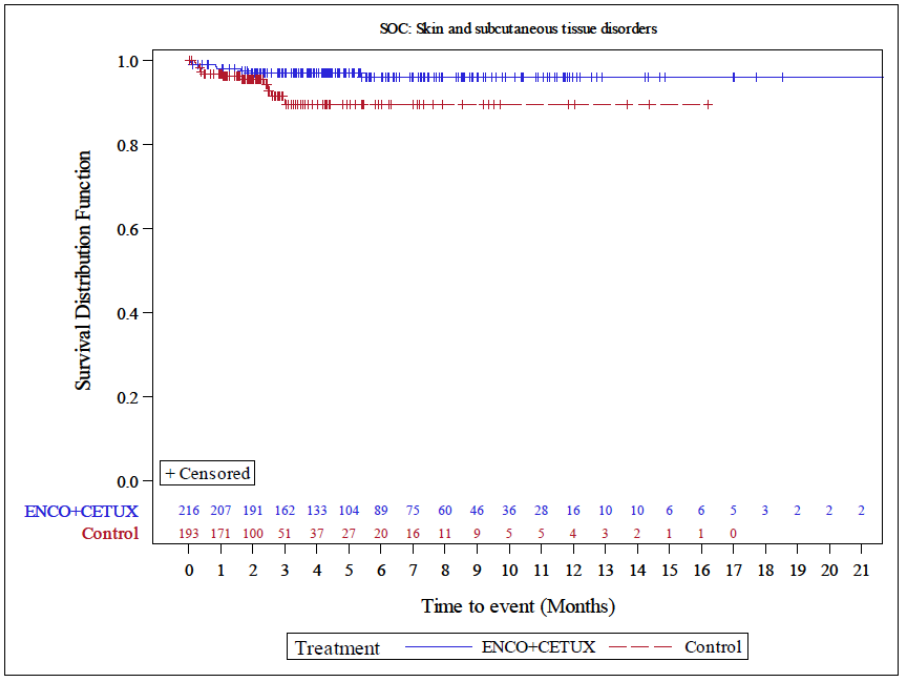


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	157/216 (72,7)	1,0 [0,7; 1,4]	129/193 (66,8)	0,5 [0,5; 0,7]	0,83 [0,66; 1,06]; 0,1455
PT Dermatitis akneiform	64/216 (29,6)	NE [13,0; NE]	72/193 (37,3)	NE [3,4; NE]	**0,60 [0,42; 0,84]; 0,0030**
PT Hautausschlag	32/216 (14,8)	17,8 [NE; NE]	25/193 (13,0)	NE [NE; NE]	0,87 [0,51; 1,49]; 0,6191
PT trockene Haut	28/216 (13,0)	NE [NE; NE]	15/193 (7,8)	NE [NE; NE]	1,11 [0,58; 2,12]; 0,7449
PT Pruritus	24/216 (11,1)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [8,9; NE]	1,52 [0,71; 3,23]; 0,2742
PT Hautausschlag makulo-papulös	19/216 (8,8)	NE [NE; NE]	11/193 (5,7)	NE [NE; NE]	1,18 [0,55; 2,53]; 0,6651
PT Hautläsion	17/216 (7,9)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	3,16 [0,91; 10,95]; 0,0560
PT Hauthyperpigmentierung	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	**5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100**
PT Erythem	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,38 [0,66; 8,62]; 0,1750

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Hyperkeratose	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
PT Pruritus generalisiert	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,80 [0,77; 10,17]; 0,1025
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	15/193 (7,8)	NE [NE; NE]	**0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233**
PT Alopezie	9/216 (4,2)	NE [NE; NE]	21/193 (10,9)	NE [NE; NE]	**0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001**
PT Hautfissuren	9/216 (4,2)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [NE; NE]	**0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136/216 (63,0)	1,8 [1,0; 3,2]	91/193 (47,2)	2,3 [1,4; NE]	1,19 [0,91; 1,56]; 0,2027
PT Fatigue	63/216 (29,2)	NE [NE; NE]	45/193 (23,3)	NE [NE; NE]	1,08 [0,73; 1,59]; 0,7013
PT Asthenie	44/216 (20,4)	NE [15,0; NE]	43/193 (22,3)	NE [NE; NE]	0,71 [0,46; 1,09]; 0,1162
PT Pyrexie	37/216 (17,1)	NE [13,8; NE]	27/193 (14,0)	NE [NE; NE]	0,89 [0,54; 1,49]; 0,6584
PT Ödem peripher	23/216 (10,6)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [NE; NE]	0,93 [0,46; 1,88]; 0,8445
PT Unwohlsein	6/216 (2,8)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	0,42 [0,15; 1,18]; 0,0886

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	134/216 (62,0)	1,9 [1,1; 3,6]	108/193 (56,0)	1,0 [0,6; 2,7]	0,90 [0,70; 1,16]; 0,4363
PT Übelkeit	81/216 (37,5)	11,3 [6,5; NE]	81/193 (42,0)	5,1 [2,4; NE]	**0,62 [0,45; 0,85]; 0,0030**
PT Diarrhoe	77/216 (35,6)	11,4 [7,4; 18,8]	74/193 (38,3)	NE [5,8; NE]	**0,62 [0,45; 0,86]; 0,0044**
PT Erbrechen	56/216 (25,9)	NE [11,3; NE]	55/193 (28,5)	10,3 [10,3; NE]	**0,62 [0,42; 0,91]; 0,0131**
PT Abdominalschmerz	53/216 (24,5)	NE [11,5; NE]	44/193 (22,8)	7,4 [6,3; NE]	0,69 [0,46; 1,05]; 0,0810
PT Obstipation	39/216 (18,1)	NE [NE; NE]	37/193 (19,2)	10,2 [10,2; NE]	0,67 [0,42; 1,06]; 0,0827
PT Schmerzen Oberbauch	20/216 (9,3)	NE [NE; NE]	14/193 (7,3)	NE [NE; NE]	0,72 [0,35; 1,47]; 0,3698
PT Bauch aufgetrieben	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	7/193 (3,6)	NE [NE; NE]	1,14 [0,46; 2,84]; 0,7728
PT Stomatitis	13/216 (6,0)	NE [14,6; NE]	41/193 (21,2)	10,2 [7,3; NE]	**0,19 [0,10; 0,36]; <0,0001**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	109/216 (50,5)	5,2 [3,9; 6,4]	41/193 (21,2)	NE [5,1; NE]	**2,01 [1,39; 2,89]; 0,0001**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Arthralgie	46/216 (21,3)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [13,5; NE]	**9,67 [2,99; 31,29]; <0,0001**
PT Myalgie	32/216 (14,8)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [NE; NE]	**5,86 [2,05; 16,69]; 0,0002**
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	29/216 (13,4)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	**3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075**
PT Rückenschmerzen	25/216 (11,6)	NE [NE; NE]	25/193 (13,0)	NE [8,8; NE]	**0,45 [0,26; 0,81]; 0,0062**
PT Schmerzen in den Extremitäten	25/216 (11,6)	NE [13,8; NE]	2/193 (1,0)	NE [NE; NE]	**6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025**
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
SOC Erkrankungen des Nervensystems	96/216 (44,4)	10,3 [4,3; NE]	42/193 (21,8)	9,9 [7,7; NE]	**1,96 [1,36; 2,83]; 0,0003**
PT Kopfschmerzen	43/216 (19,9)	NE [NE; NE]	5/193 (2,6)	NE [NE; NE]	**7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001**
PT Schwindelgefühl	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	10,3 [10,0; NE]	0,61 [0,30; 1,25]; 0,1731
PT Geschmacksstörung	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	0,88 [0,34; 2,28]; 0,8011
PT Syndrom der ruhelosen Beine	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	**7,02 [0,89; 55,23]; 0,0315**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	83/216 (38,4)	NE [7,4; NE]	69/193 (35,8)	NE [3,4; NE]	0,87 [0,63; 1,20]; 0,3986
PT Appetit vermindert	64/216 (29,6)	15,0 [12,0; NE]	50/193 (25,9)	NE [6,7; NE]	0,87 [0,59; 1,26]; 0,4516
PT Hypomagnesiämie	24/216 (11,1)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	NE [NE; NE]	0,87 [0,45; 1,65]; 0,6606
PT Hypokaliämie	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	21/193 (10,9)	NE [NE; NE]	**0,34 [0,16; 0,71]; 0,0029**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77/216 (35,6)	9,1 [5,8; NE]	48/193 (24,9)	7,9 [4,1; NE]	0,89 [0,61; 1,28]; 0,5237
PT Nasopharyngitis	13/216 (6,0)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,04 [0,57; 7,30]; 0,2656
PT Harnwegsinfektion	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [NE; NE]	1,44 [0,45; 4,56]; 0,5329
PT Paronychie	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	19/193 (9,8)	NE [NE; NE]	**0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003**
PT Konjunktivitis	11/216 (5,1)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,00 [0,54; 7,37]; 0,2872

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	73/216 (33,8)	14,3 [8,2; NE]	36/193 (18,7)	9,5 [6,3; NE]	1,28 [0,85; 1,92]; 0,2368
PT Dyspnoe	26/216 (12,0)	NE [NE; NE]	14/193 (7,3)	NE [9,5; NE]	1,12 [0,57; 2,18]; 0,7441
PT Husten	19/216 (8,8)	NE [NE; NE]	11/193 (5,7)	NE [NE; NE]	0,86 [0,40; 1,84]; 0,6880
PT Epistaxis	15/216 (6,9)	NE [14,3; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	1,20 [0,50; 2,86]; 0,6872
PT Dysphonie	12/216 (5,6)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	2,82 [0,79; 10,14]; 0,0970
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	56/216 (25,9)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	**13,47 [4,21; 43,11]; <0,0001**
PT Melanozytärer Nävus	34/216 (15,7)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
PT Papillom der Haut	14/216 (6,5)	NE [NE; NE]	0/193 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
SOC Untersuchungen					
SOC Untersuchungen	46/216 (21,3)	21,7 [21,7; NE]	29/193 (15,0)	NE [NE; NE]	1,08 [0,67; 1,74]; 0,7572

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Gewicht erniedrigt	23/216 (10,6)	NE [NE; NE]	12/193 (6,2)	NE [NE; NE]	1,35 [0,66; 2,73]; 0,4073
PT Alaninaminotransferase erhöht	13/216 (6,0)	NE [NE; NE]	10/193 (5,2)	NE [NE; NE]	0,94 [0,41; 2,17]; 0,8850
PT Aspartataminotransferase erhöht	5/216 (2,3)	NE [NE; NE]	11/193 (5,7)	NE [NE; NE]	**0,33 [0,11; 0,96]; 0,0328**
SOC Augenerkrankungen					
SOC Augenerkrankungen	42/216 (19,4)	NE [15,6; NE]	9/193 (4,7)	NE [11,6; NE]	**2,86 [1,38; 5,95]; 0,0033**
PT Sehen verschwommen	10/216 (4,6)	NE [15,6; NE]	1/193 (0,5)	NE [NE; NE]	**6,74 [0,85; 53,38]; 0,0372**
PT Trockenes Auge	10/216 (4,6)	NE [NE; NE]	3/193 (1,6)	NE [NE; NE]	1,55 [0,41; 5,88]; 0,5182
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
SOC Psychiatrische Erkrankungen	38/216 (17,6)	NE [NE; NE]	17/193 (8,8)	NE [10,9; NE]	1,50 [0,84; 2,69]; 0,1714
PT Schlaflosigkeit	24/216 (11,1)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [10,9; NE]	1,24 [0,62; 2,49]; 0,5369
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36/216 (16,7)	NE [NE; NE]	30/193 (15,5)	NE [NE; NE]	0,76 [0,46; 1,25]; 0,2754

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Anämie	30/216 (13,9)	NE [NE; NE]	23/193 (11,9)	NE [NE; NE]	0,83 [0,47; 1,44]; 0,5042
PT Neutropenie	1/216 (0,5)	NE [NE; NE]	16/193 (8,3)	NE [NE; NE]	**0,04 [0,00; 0,29]; <0,0001**
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35/216 (16,2)	21,0 [21,0; NE]	23/193 (11,9)	NE [NE; NE]	0,96 [0,55; 1,65]; 0,8676
PT Infusionsreaktionen	18/216 (8,3)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [NE; NE]	1,18 [0,58; 2,42]; 0,6419
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34/216 (15,7)	NE [NE; NE]	13/193 (6,7)	NE [NE; NE]	1,74 [0,91; 3,33]; 0,0903
SOC Gefäßerkrankungen					
SOC Gefäßerkrankungen	22/216 (10,2)	NE [NE; NE]	7/193 (3,6)	NE [NE; NE]	2,27 [0,96; 5,37]; 0,0543
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	4/193 (2,1)	NE [12,9; NE]	2,24 [0,74; 6,80]; 0,1460
SOC Herzerkrankungen					
SOC Herzerkrankungen	16/216 (7,4)	NE [NE; NE]	8/193 (4,1)	NE [NE; NE]	1,02 [0,42; 2,45]; 0,9672

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.					
a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.					
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class					

Nachfolgend sind nur solche SOC und PT grafisch dargestellt, für welche auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (siehe Tabelle 4-74) festgestellt wurde.

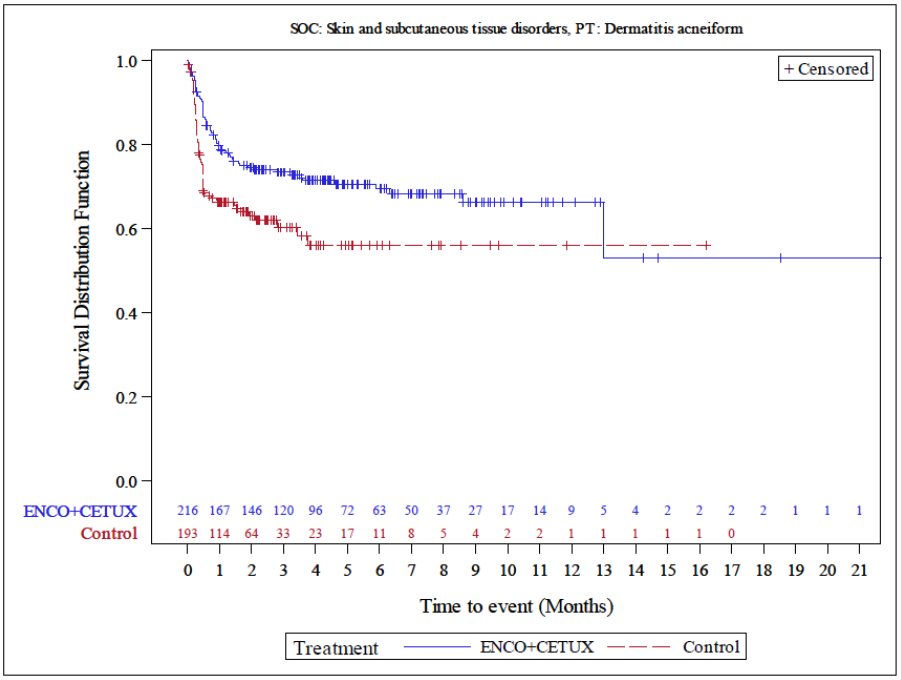


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Dermatitis acneiform aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

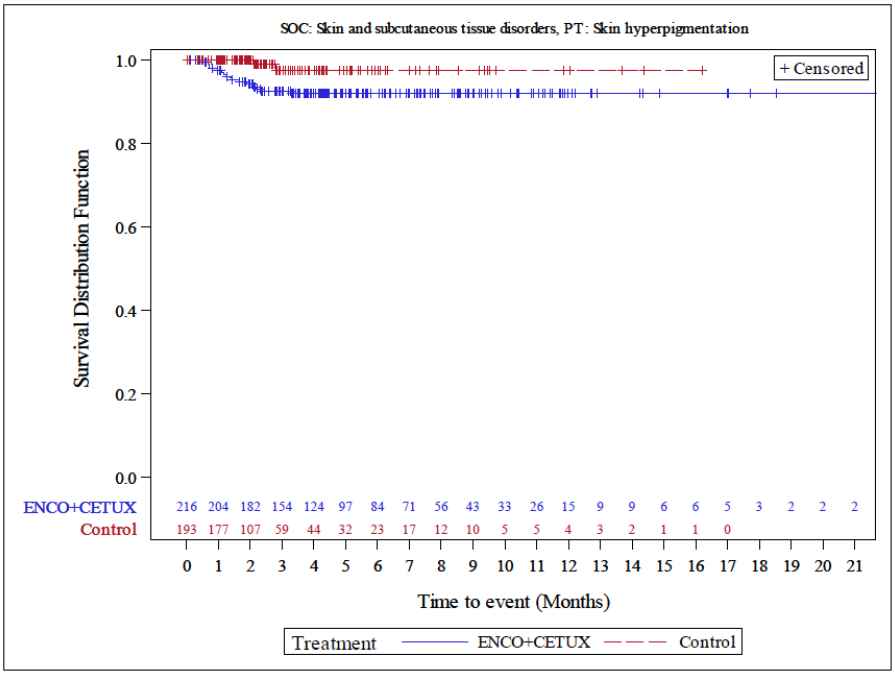


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hauthyperpigmentierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

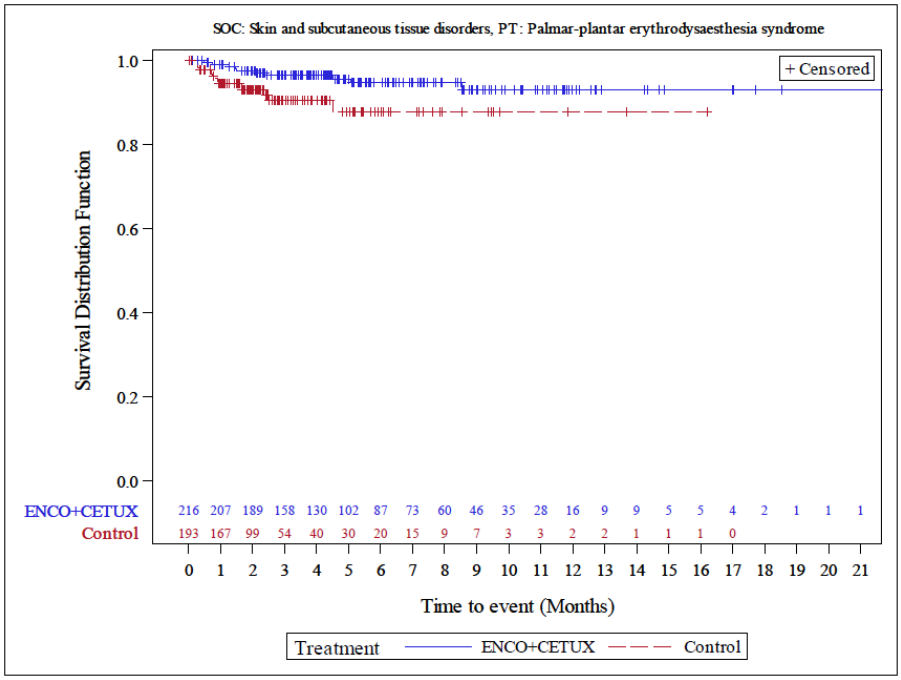


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

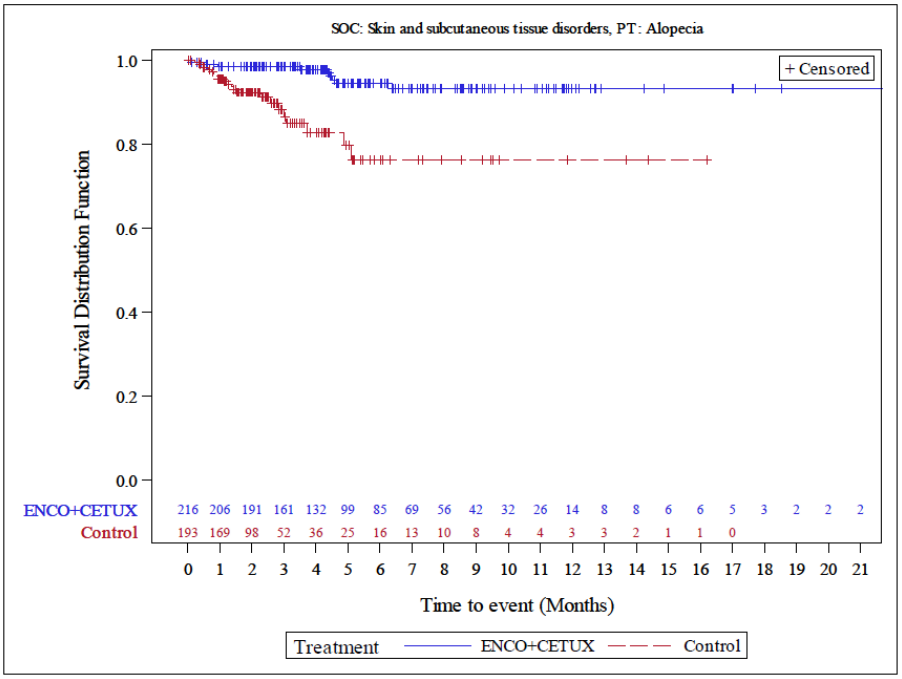


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

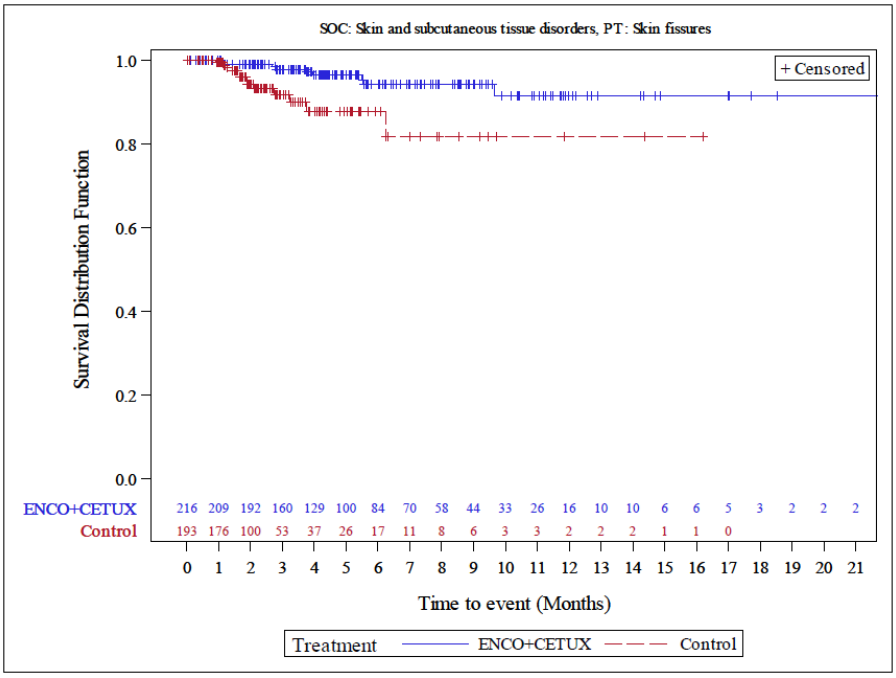


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hautfissuren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

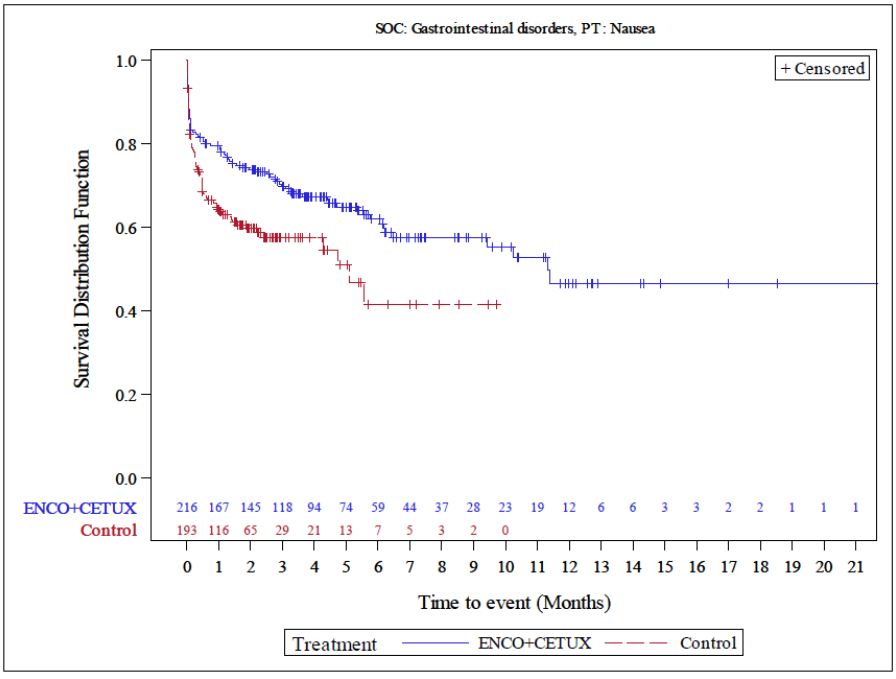


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

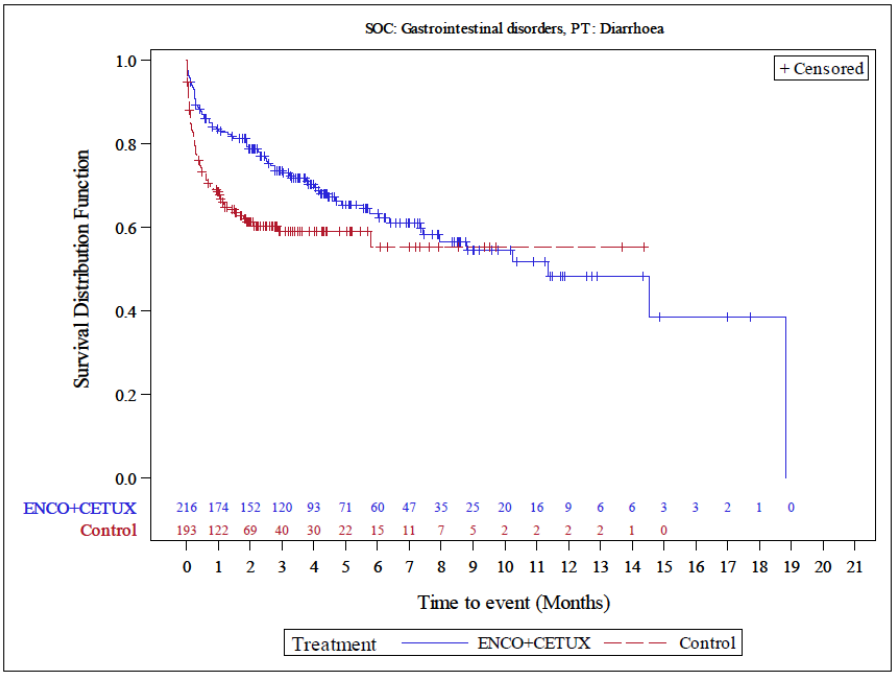


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

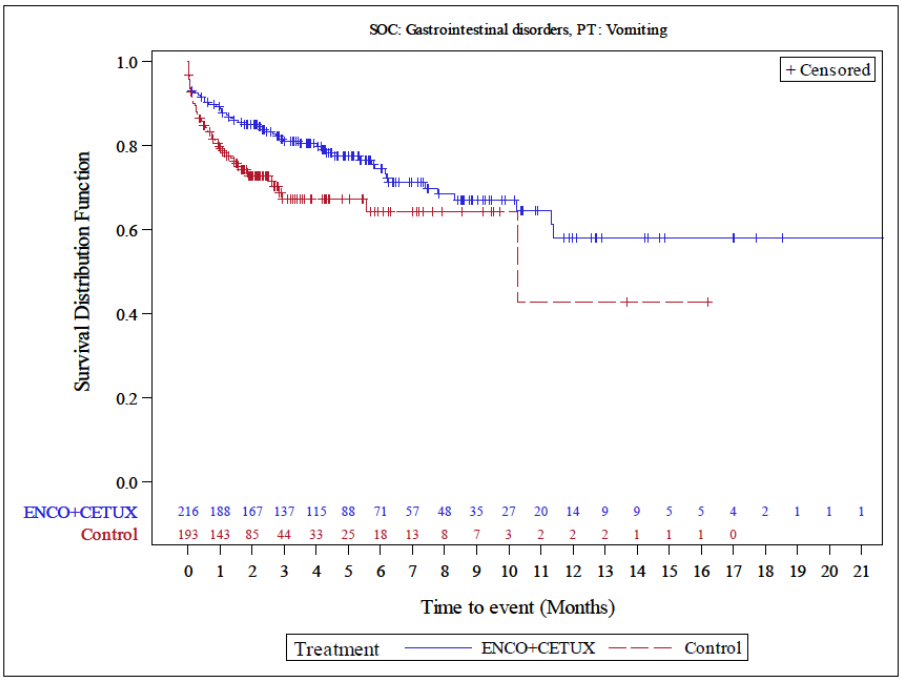


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

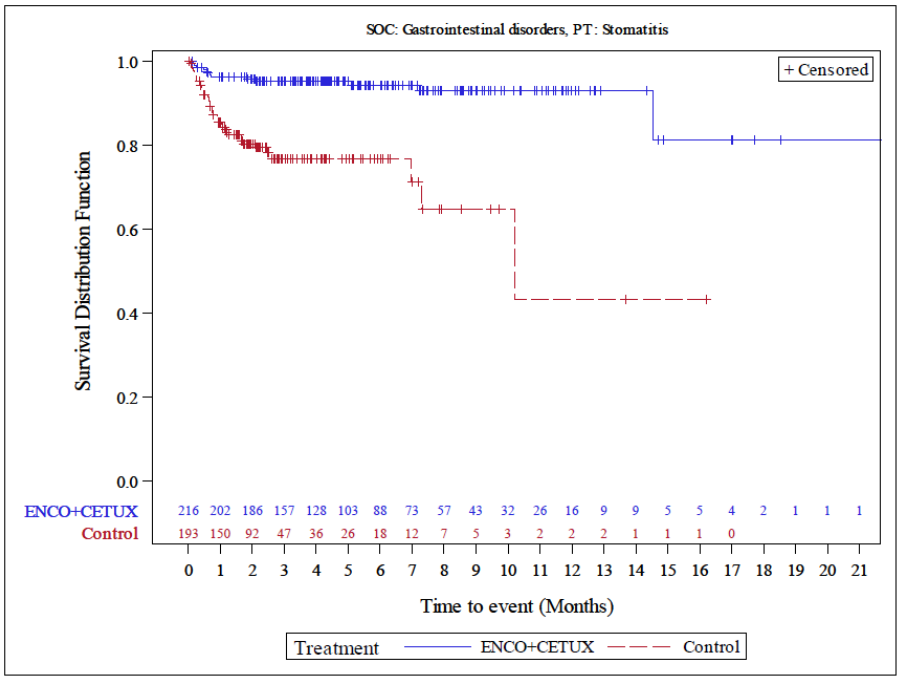


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

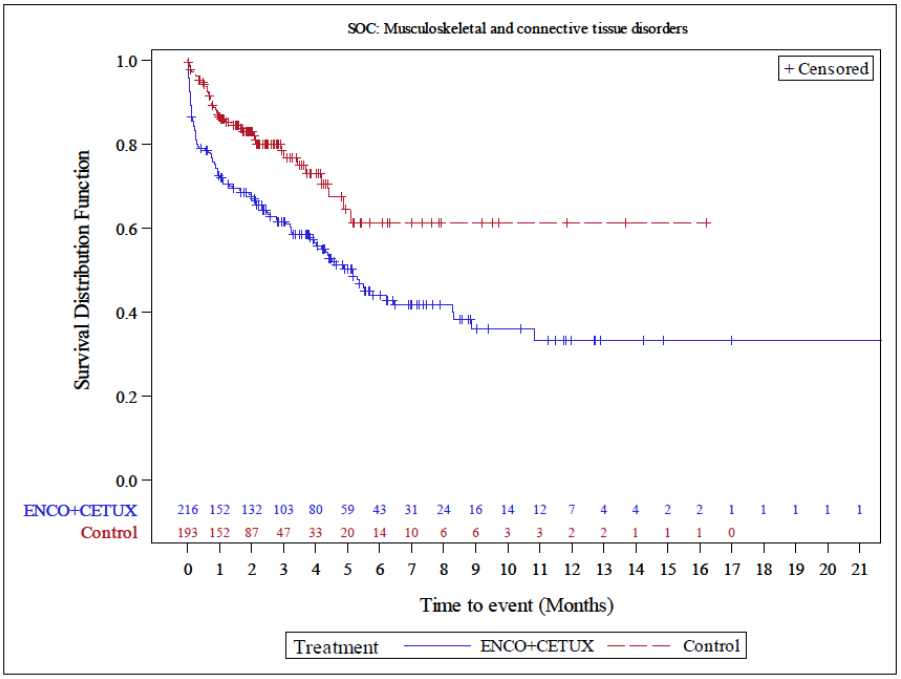


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

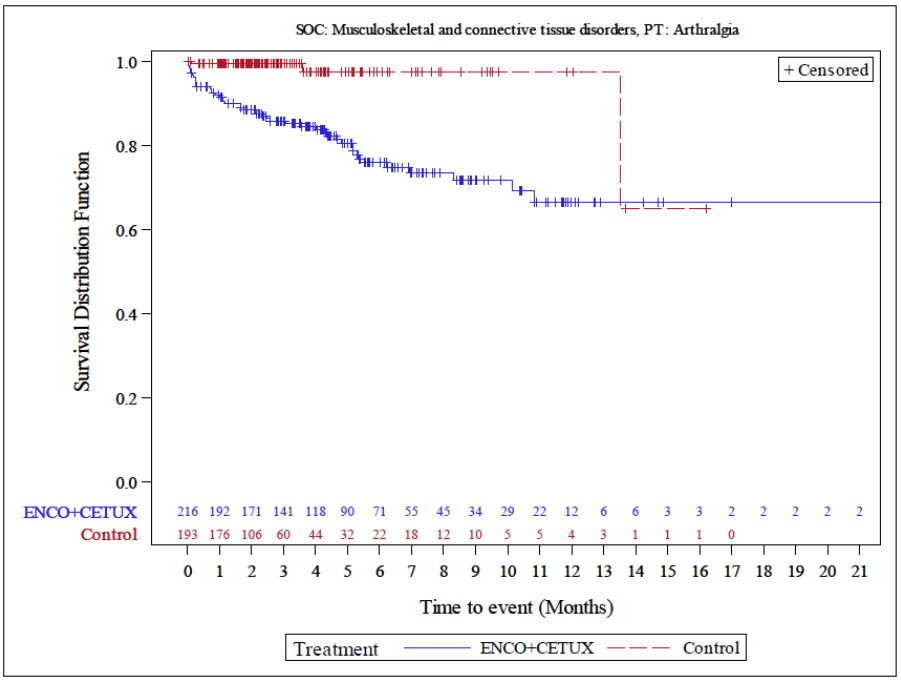


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

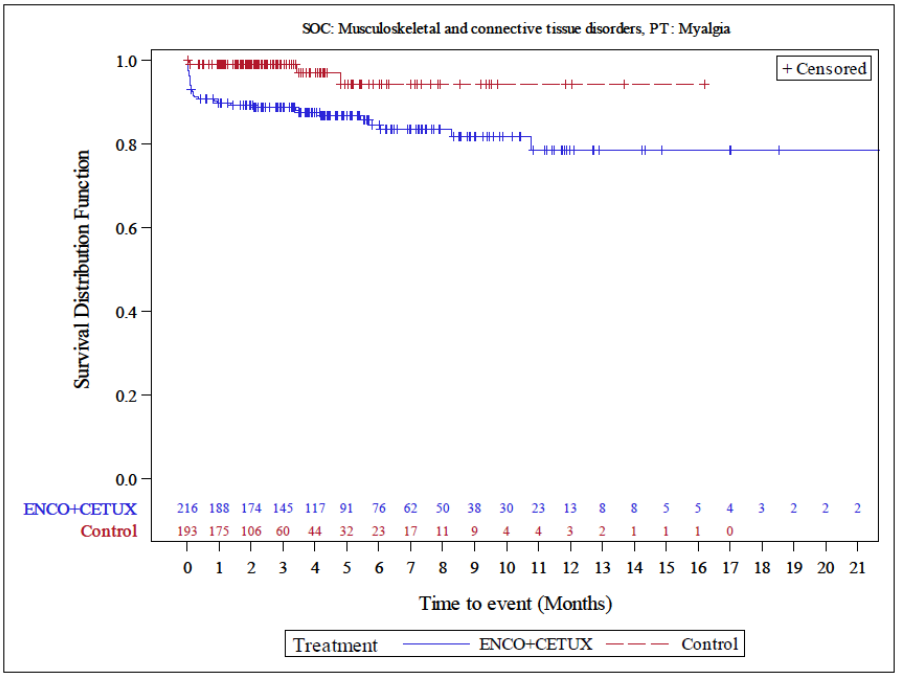


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Myalgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

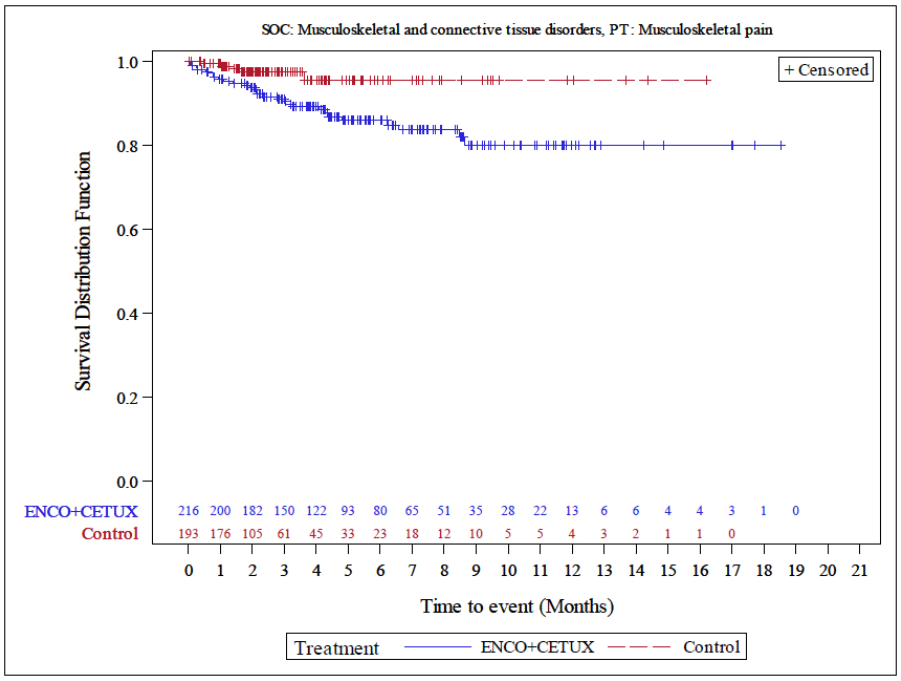


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

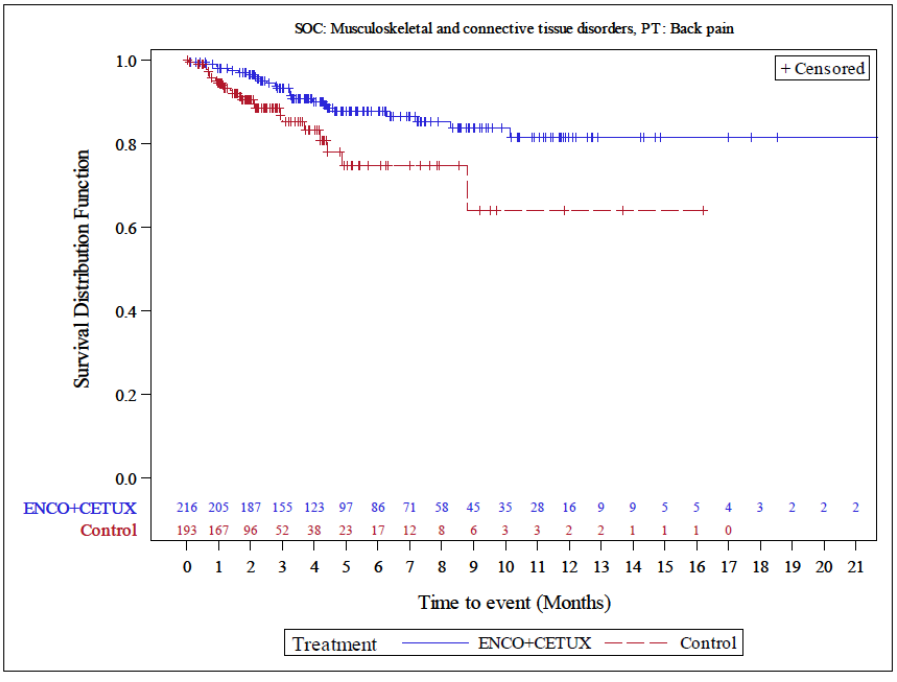


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

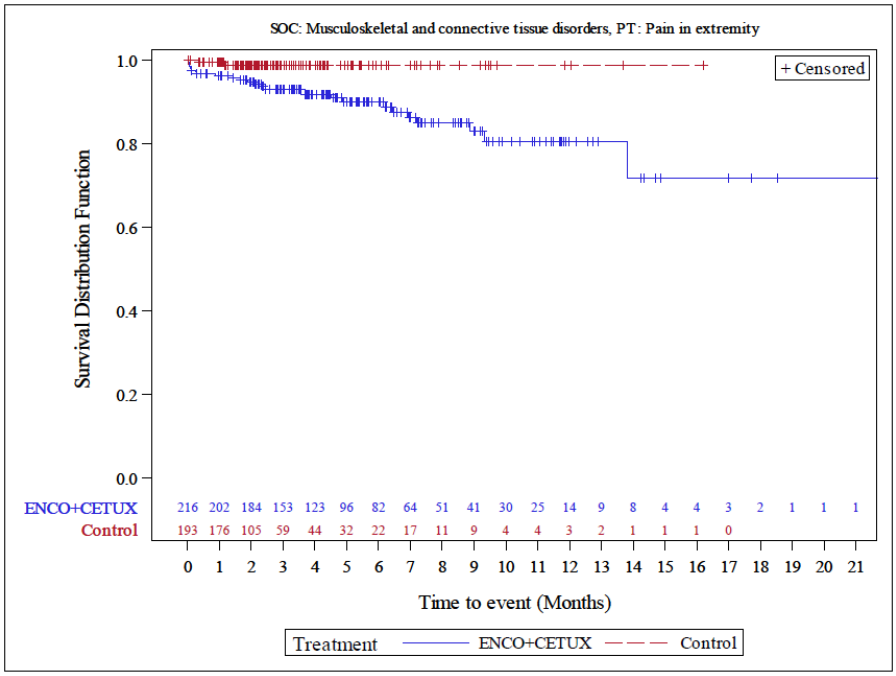


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Schmerzen in den Extremitäten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

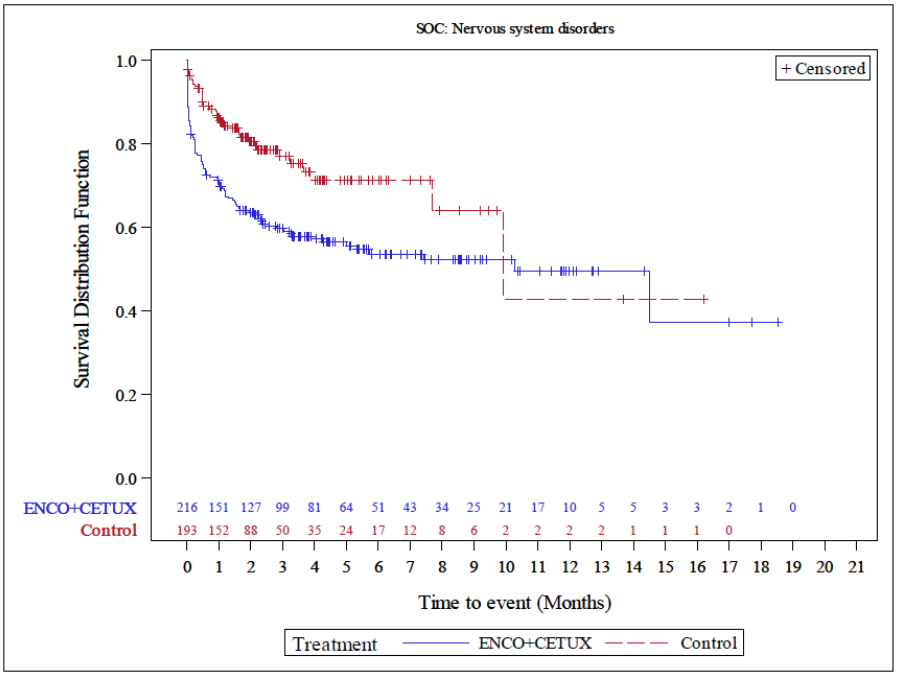


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

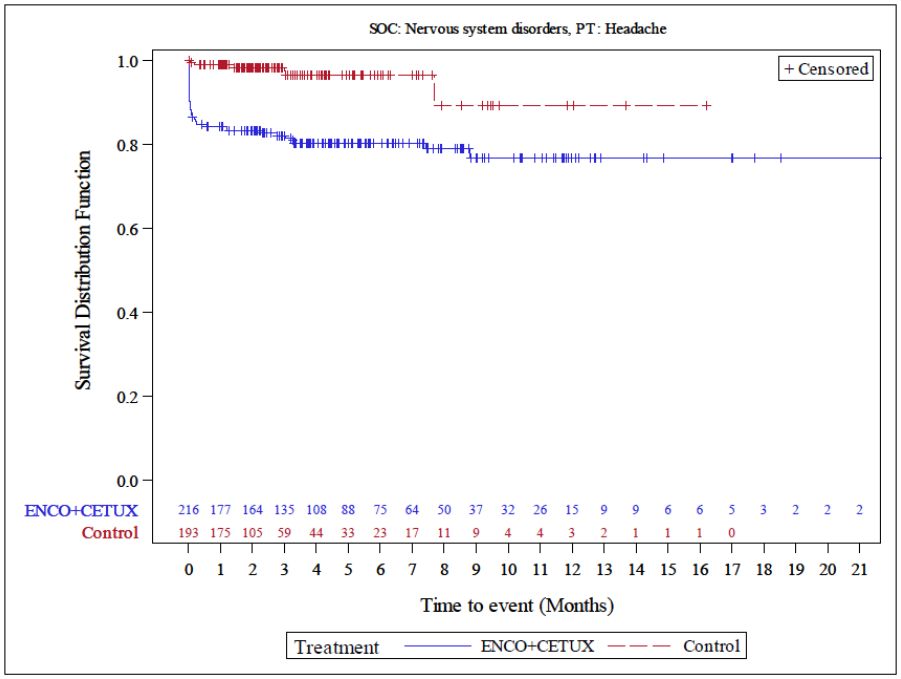


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

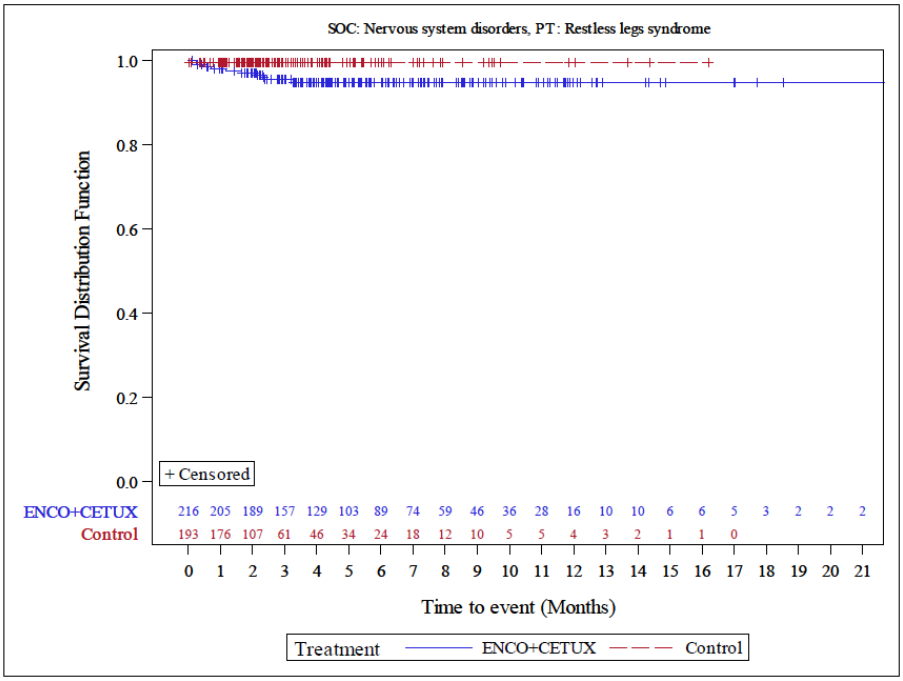


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Syndrom der ruhelosen Beine aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

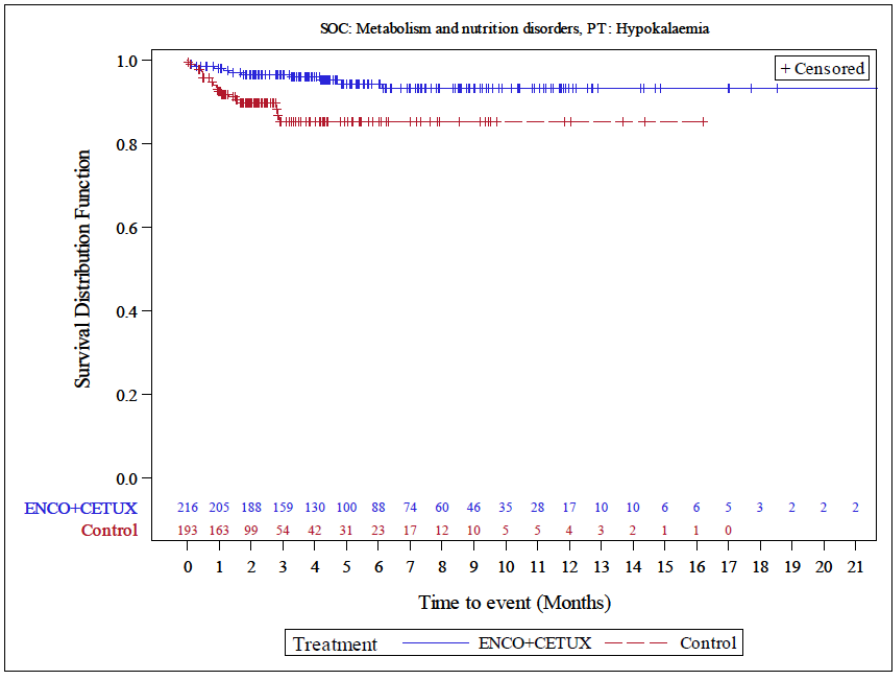


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

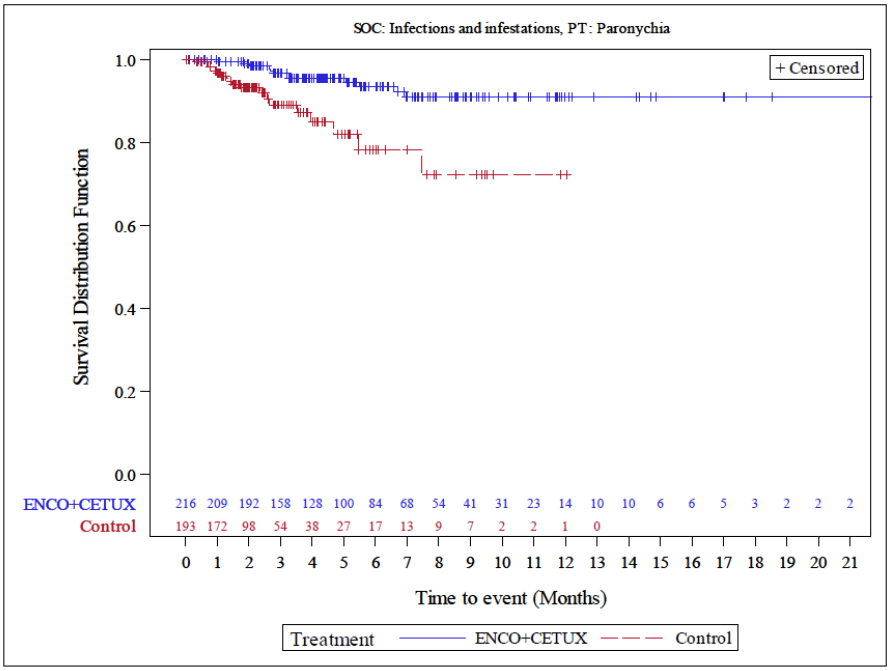


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Paronychie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

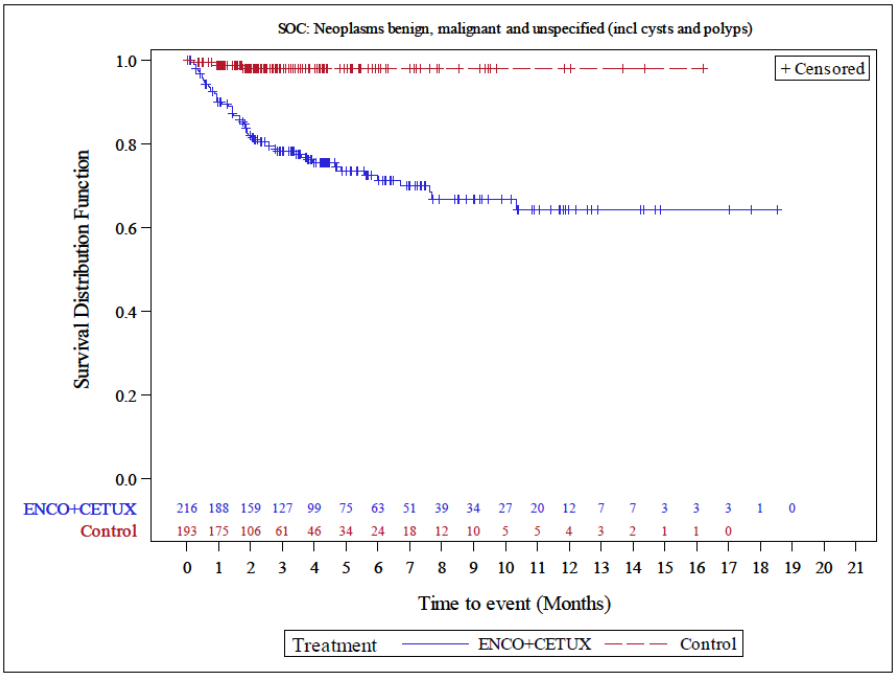


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

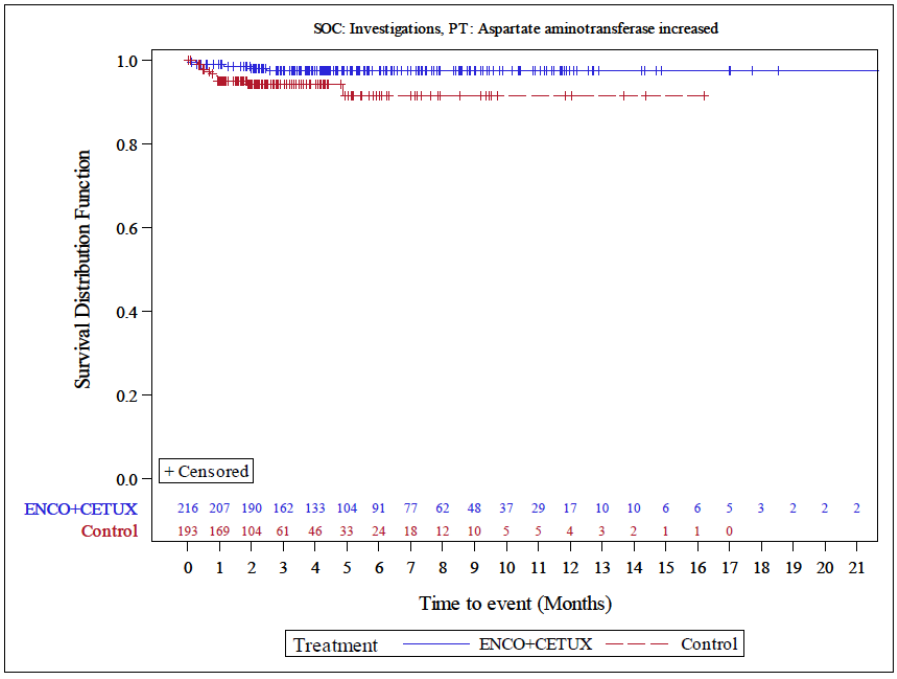


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Aspartatamino-transferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

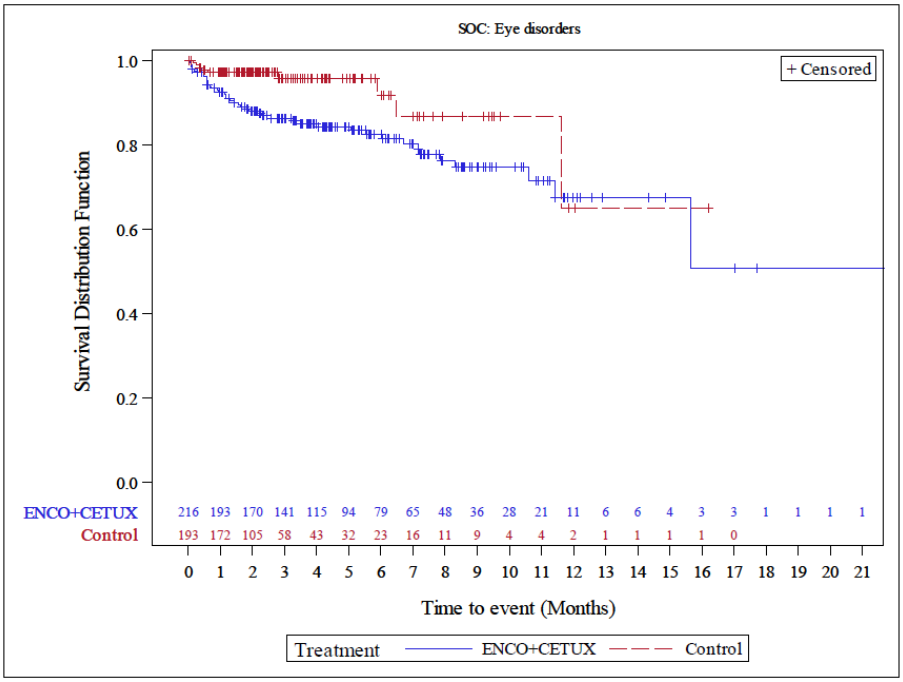


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

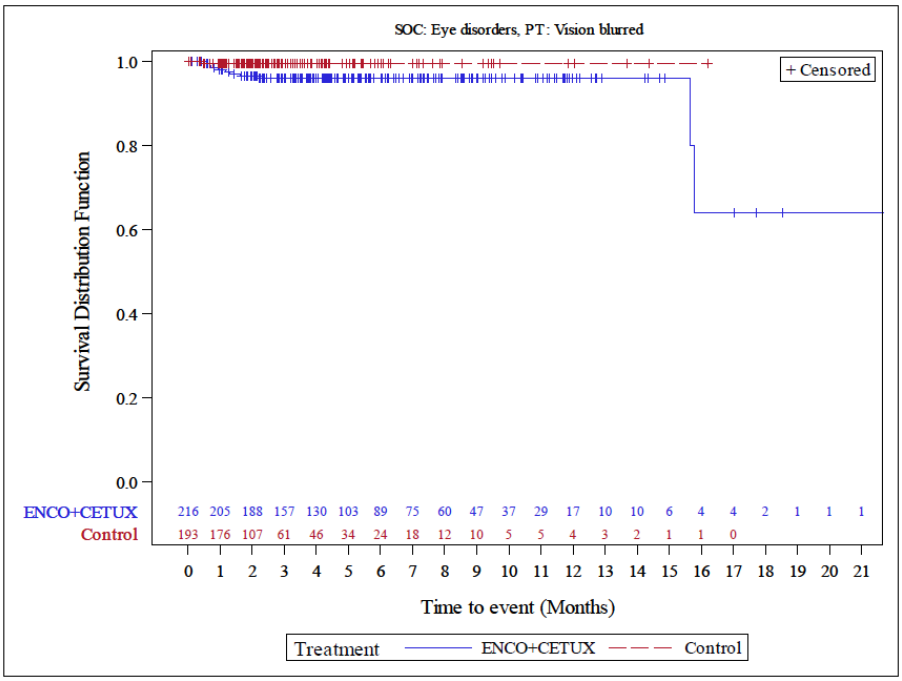


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Sehen verschwommen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

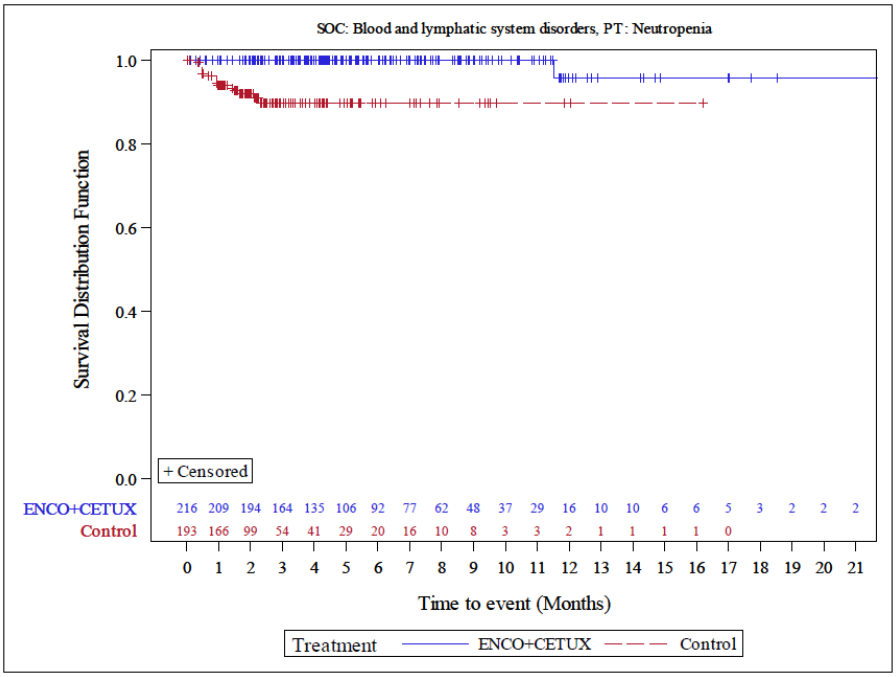


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

Jegliche unerwünschte Ereignisse

Bis zum Datenschnitt am 15.08.2019 trat bei 98,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 98,4% der Patienten im Kontroll-Arm mindestens ein UE auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,93 [0,76; 1,13]; p=0,3041).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Mindestens ein SUE trat bei 39,8% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 39,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,89]; p=0,0075).

Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse

Im ENCO/CETUX-Arm trat bei 12,0% der Patienten im Kontroll-Arm und bei 17,1% der Patienten mindestens ein zum Therapieabbruch führendes UE auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,36 [0,21; 0,63]; p=0,0002).

Nachfolgend sind die häufigsten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als einem Patienten in jedem Behandlungsarm auftraten, auf Basis ihrer Häufigkeiten angegeben:

- ENCO/CETUX-Arm: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (3,7%; PT mit mehr als einem Patienten: Darmverschluss [0,9%]); SOC Erkankungen des Nervensystems (1,4%); SOC Untersuchungen (1,4%); SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (0,9%), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (0,9%; PT mit mehr als einem Patienten: Akute Nierenschädigung [0,9%]), SOC Herzerkrankungen (0,9%); SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (0,9%; PT mit mehr als einem Patienten: Infusionsreaktionen [0,9%]).
- Kontroll-Arm: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4,1%; PT mit mehr als einem Patienten: Dünndarmverschluss [1,0%] und Stomatitis [1,0%]); SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,1%; PT mit mehr als einem Patienten: Neutropenie [1,0%]); SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (2,1%); SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,6%; PT mit mehr als einem Patienten: Asthenie [1,0%]); SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (1,6%); SOC Erkrankungen des Immunsystems (1,0%); SOC Erkrankungen des Nervensystems (1,0%); SOC Untersuchungen (1,0%; PT mit mehr als einem Patienten: Neutrophilenzahl erniedrigt [1,0%]); SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (1,0%; PT mit mehr als einem Patienten: Infusionsreaktionen [1,0%]).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Mindestens ein schweres UE trat bei 57,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 64,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,47 [0,36; 0,62]; p<0,0001).

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse

Mindestens ein nicht schweres UE trat bei 40,7% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 34,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,21 [0,88; 1,67]; p=0,2371).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Jegliche unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Im ENCO/CETUX-Arm trat bei 64,4% der Patienten im Kontroll-Arm und bei 52,8% der Patienten mindestens ein UESI auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,96 [0,74; 1,25]; p=0,7828).

Ergänzende Analyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Mindestens ein schwerwiegendes UESI trat bei 8,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 3,11 [0,90; 10,76]; p=0,0602).

Ergänzende Analyse: Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Mindestens ein schweres UESI trat bei 13,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 6,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,32 [0,67; 2,63]; p=0,4223).

Ergänzende Analyse: Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Mindestens ein nicht schweres UESI trat bei 50,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 46,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,85 [0,64; 1,13]; p=0,2583).

UESI Akutes Nierenversagen

Akutes Nierenversagen (jegliche UE) trat bei 2,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,00 [0,23; 4,37]; p=0,9997). Auch hinsichtlich der schwerwiegenden sowie schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für die nicht schweren UE war die Ereigniszeitanalyse aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht berechenbar.

UESI Nicht plattenepitheliales Karzinom der Haut

Nicht plattenepitheliale Karzinome der Haut (jegliche UE) traten bei 0,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei keinem Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar. Der Patient mit nicht plattenepithelialem Karzinom der Haut im ENCO/CETUX-Arm wies ein nicht schweres UE auf.

UESI Plattenepithelkarzinom der Haut

Plattenepithelkarzinome der Haut (jegliche UE) traten bei 1,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei keinem Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar. Die drei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Haut im ENCO/CETUX-Arm wiesen nicht schwere UE auf.

UESI Blutungen

Blutungen (jegliche UE) traten bei 22,2% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 9,8% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,58 [0,92; 2,72]; p=0,0921). Der Großteil der auftretenden Blutungen war nicht schwer. Hinsichtlich der nicht

schweren Blutungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,43 [0,83; 2,47]; p=0,1991). Die Ereigniszeitanalysen für die SUE und die schweren UE sind aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar.

UESI Leberversagen

Leberversagen (jegliche UE) trat bei 0,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei keinem Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar. Die zwei Patienten mit Leberversagen im ENCO/CETUX-Arm wiesen SUE bzw. schwere UE auf.

UESI Abnormale Leberfunktionstests

Abnormale Leberfunktionstests (jegliche UE) traten bei 13,0% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 11,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,81 [0,46; 1,43]; p=0,4672). Auch hinsichtlich der SUE ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,28 [0,11; 14,81]; p=0,8445), der schweren UE ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,66 [0,24; 1,83]; p=0,4243) und der nicht schweren UE ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,86 [0,44; 1,68]; p=0,6527) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

UESI Melanome

Melanome (jegliche UE) traten bei 1,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei keinem Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar. Zwei der vier Patienten mit Melanom im ENCO/CETUX-Arm wiesen schwere UE auf, drei der vier Patienten SUE. Die Ereigniszeitanalyse für die SUE, die schweren UE und die nicht schweren UE sind aufgrund der geringen Ereigniszahl ebenfalls nicht berechenbar.

UESI Myopathie

Myopathie (jegliche UE) trat bei 16,7% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 4,84 [1,88; 12,48]; p=0,0003). Der Großteil der auftretenden UE war nicht schwer. Hinsichtlich der nicht schweren UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 4,75 [1,84; 12,26]; p=0,0004). Lediglich ein Patient im ENCO/CETUX-Arm wies ein schweres UE auf, SUE traten in beiden Armen nicht auf. Die Ereigniszeitanalyse für die SUE und schweren UE ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar.

UESI Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom

Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (jegliche UE) trat bei 5,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 7,8% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,45 [0,20; 1,00]; p=0,0439). Der Großteil der auftretenden Ereignisse war nicht schwer. Hinsichtlich der nicht schweren UE zeigt sich ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,90]; p=0,0233). Lediglich ein Patient im ENCO/CETUX-Arm wies ein schweres UE auf, SUE traten in beiden Armen nicht auf. Die Ereigniszeitanalyse für die SUE und schweren UE ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar.

UESI Photosensitivität

Photosensitivität (jegliche UE) trat bei 0,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 0,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,20 [0,10; 13,80]; p=0,8861). Alle auftretenden UE waren nicht schwer.

UESI Hautausschlag

Hautausschlag (jegliche UE) trat bei 32,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 29,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,81 [0,57; 1,16]; p=0,2522). SUE traten in beiden Behandlungsarmen nicht auf. Der Großteil der auftretenden Ausschläge war nicht schwer. Hinsichtlich der nicht schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,87 [0,60; 1,26]; p=0,4631). Schwere UE wiesen 0,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 2,1% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse der schweren UE zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,24 [0,04; 1,37]; p=0,0841).

UESI Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen (jegliche UE) traten bei 0,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 0,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,81 [0,05; 13,01]; p=0,8827). Alle auftretenden UE waren nicht schwer.

UESI Tachykardie

Tachykardie (jegliche UE) trat bei 6,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,69 [0,60; 4,78]; p=0,3138). Im ENCO/CETUX-Arm wiesen drei Patienten ein SUE und fünf Patienten ein schweres UE auf. Im Kontroll-Arm wies kein Patient ein SUE oder schweres UE auf. Die Ereigniszeitanalyse für die SUE und schweren UE ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar. Hinsichtlich der nicht schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,05 [0,35; 3,18]; p=0,9332).

Häufige unerwünschte Ereignisse

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der SOC und PT für UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten

und bei ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind, zusammenfassend beschrieben, sofern die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat bei 81,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 82,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,80]; p<0,0001).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Erbrechen, Obstipation und Stomatitis:

- Mindestens ein UE mit dem PT Diarrhoe trat bei 38,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 48,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,45 [0,33; 0,62]; p<0,0001).
- Mindestens ein UE mit dem PT Übelkeit trat bei 38,0% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 43,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,83]; p=0,0016).
- Mindestens ein UE mit dem PT Abdominalschmerz trat bei 27,8% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 28,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0205).
- Mindestens ein UE mit dem PT Erbrechen trat bei 27,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 31,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,58 [0,40; 0,84]; p=0,0033).
- Mindestens ein UE mit dem PT Obstipation trat bei 18,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 20,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,63 [0,40; 1,00]; p=0,0478).
- Mindestens ein UE mit dem PT Stomatitis trat bei 6,0% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 23,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,16 [0,08; 0,30]; p<0,0001).

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes trat bei 75,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 73,1% der Patienten im Kontroll-Arm

auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,71 [0,57; 0,90]; p=0,0050).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Dermatitis akneiform, Hauthyperpigmentierung, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Alopezie und Hautfissuren:

- Mindestens ein UE mit dem PT Dermatitis akneiform trat bei 30,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 39,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,56 [0,40; 0,78]; p=0,0006).
- Mindestens ein UE mit dem PT Hauthyperpigmentierung trat bei 7,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 5,59 [1,28; 24,43]; p=0,0100).
- Mindestens ein UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom trat bei 5,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 7,8% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,45 [0,20; 1,00]; p=0,0439).
- Mindestens ein UE mit dem PT Alopezie trat bei 4,2% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 10,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,20 [0,09; 0,44]; p<0,0001).
- Mindestens ein UE mit dem PT Hautfissuren trat bei 4,2% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 6,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,28 [0,12; 0,69]; p=0,0032).

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigen sich statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen für den PT Asthenie:

- Mindestens ein UE mit dem PT Asthenie trat bei 24,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 27,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,96]; p=0,0283).

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Mindestens ein UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen trat bei 56,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 23,3% der Patienten im Kontroll-

Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,09 [1,48; 2,96]; p<0,0001).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten:

- Mindestens ein UE mit dem PT Arthralgie trat bei 22,7% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 10,16 [3,15; 32,79]; p<0,0001).
- Mindestens ein UE mit dem PT Myalgie trat bei 15,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,1% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 5,97 [2,10; 16,98]; p=0,0002).
- Mindestens ein UE mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems trat bei 13,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 3,43 [1,32; 8,96]; p=0,0075).
- Mindestens ein UE mit dem PT Rückenschmerzen trat bei 13,0% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 14,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,84]; p=0,0090).
- Mindestens ein UE mit dem PT Schmerzen in den Extremitäten trat bei 11,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 6,99 [1,63; 29,88]; p=0,0025).

SOC Erkrankungen des Nervensystems

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat bei 49,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 23,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,05 [1,44; 2,92]; p<0,0001).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Kopfschmerzen und Syndrom der ruhelosen Beine:

- Mindestens ein UE mit dem PT Kopfschmerzen trat bei 19,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 7,27 [2,87; 18,42]; p<0,0001).

- Mindestens ein UE mit dem PT Syndrom der ruhelosen Beine trat bei 4,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 0,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 7,02 [0,89; 55,23]; p=0,0315).

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für den PT Hypokaliämie:

- Mindestens ein UE mit dem PT Hypokaliämie trat bei 6,0% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 14,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,61]; p=0,0003).

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen für die PT Paronychie und Infektion der oberen Atemwege:

- Mindestens ein UE mit dem PT Paronychie trat bei 5,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 9,8% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,27 [0,13; 0,57]; p=0,0003).
- Mindestens ein UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege trat bei 3,7% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 5,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,38 [0,14; 0,97]; p=0,0369).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für den PT Lungenembolie:

- Mindestens ein UE mit dem PT Lungenembolie trat bei 1,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 5,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,58]; p=0,0018).

SOC Untersuchungen

Für die SOC Untersuchungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede

zwischen den Behandlungen für die PT Aspartataminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt und Neutrophilenzahl erniedrigt:

- Mindestens ein UE mit dem PT Aspartataminotransferase erhöht trat bei 2,8% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 7,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,77]; p=0,0082).
- Mindestens ein UE mit dem PT Leukozytenzahl erniedrigt trat bei 0,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 7,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,43]; p=0,0001).
- Mindestens ein UE mit dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt trat bei 0,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 10,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,28]; p<0,0001).

SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Mindestens ein UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) trat bei 29,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 9,03 [3,63; 22,50]; p<0,0001).

Für die PT Melanozytärer Nävus und Papillom der Haut konnte keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt werden, da im Kontroll-Arm kein UE auftrat, das diesem PT zuzuordnen war.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems trat bei 23,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 34,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,41 [0,28; 0,61]; p<0,0001).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigt sich für den PT Neutropenie:

- Mindestens ein UE mit dem PT Neutropenie trat bei 1,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 18,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,15]; p<0,0001).

SOC Augenerkrankungen

Mindestens ein UE aus der SOC Augenerkrankungen trat bei 19,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 4,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse

zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,93 [1,41; 6,09]; p=0,0025).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigt sich für den PT Sehen verschwommen:

- Mindestens ein UE mit dem PT Sehen verschwommen trat bei 4,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 0,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 6,74 [0,85; 53,38]; p=0,0372).

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, zusammenfassend beschrieben, sofern die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Mindestens ein SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat bei 16,7% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 18,1% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,93]; p=0,0233).

Für den PT Diarrhoe konnte keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt werden, da im ENCO/CETUX-Arm kein SUE auftrat, das diesem PT zuzuordnen war.

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, zusammenfassend beschrieben, sofern die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat bei 19,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 26,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,40 [0,26; 0,61]; p<0,0001).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigt sich für den PT Diarrhoe:

- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Diarrhoe trat bei 2,8% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 10,4% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,14 [0,05; 0,35]; p <0,0001).

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat bei 11,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 15,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,86]; p=0,0108).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigt sich für den PT Asthenie:

- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Asthenie trat bei 3,7% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 5,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,38 [0,15; 1,00]; p=0,0441).

SOC Untersuchungen

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Untersuchungen trat bei 9,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 15,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,39 [0,22; 0,70]; p=0,0012).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigt sich für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt:

- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt trat bei 0,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 8,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,35]; p<0,0001).

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat bei 8,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 11,4% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,51 [0,27; 0,96]; p=0,0347).

Keiner der dieser SOC untergeordneten PT trat ausreichend häufig auf, um bei der Analyse berücksichtigt zu werden.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems trat bei 6,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 19,2% der Patienten im Kontroll-

Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,20 [0,11; 0,38]; p<0,0001).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigt sich für den PT Neutropenie:

- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Neutropenie trat bei 0,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 10,4% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,28]; p <0,0001).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat bei 4,2% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 8,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,29 [0,13; 0,68]; p=0,0024).

Keiner der dieser SOC untergeordneten PT trat ausreichend häufig auf, um bei der Analyse berücksichtigt zu werden.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes trat bei 3,2% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 6,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,37 [0,14; 0,96]; p=0,0346).

Keiner der dieser SOC untergeordneten PT trat ausreichend häufig auf, um bei der Analyse berücksichtigt zu werden.

Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der SOC und PT für nicht schwere UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, zusammenfassend beschrieben, sofern die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen für die PT Dermatitis akneiform, Hauthyperpigmentierung, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Alopezie und Hautfissuren:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Dermatitis akneiform trat bei 29,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 37,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf.

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0,84]; p=0,0030).

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Hauthyperpigmentierung trat bei 7,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 5,59 [1,28; 24,43]; p=0,0100).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom trat bei 4,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 7,8% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,90]; p=0,0233).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Alopezie trat bei 4,2% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 10,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,20 [0,09; 0,44]; p<0,0001).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Hautfissuren trat bei 4,2% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 6,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,28 [0,12; 0,69]; p=0,0032).

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen für die PT Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Stomatitis:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Übelkeit trat bei 37,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 42,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0030).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Diarrhoe trat bei 35,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 38,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; p=0,0044).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Erbrechen trat bei 25,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 28,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,62 [0,42; 0,91]; p=0,0131).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Stomatitis trat bei 6,0% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 21,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die

Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,19 [0,10; 0,36]; p<0,0001).

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Mindestens ein nicht schweres UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen trat bei 50,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 21,2% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,01 [1,39; 2,89]; p=0,0001).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Arthralgie trat bei 21,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 9,67 [2,99; 31,29]; p<0,0001).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Myalgie trat bei 14,8% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,1% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 5,86 [2,05; 16,69]; p=0,0002).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems trat bei 13,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 3,43 [1,32; 8,96]; p=0,0075).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Rückenschmerzen trat bei 11,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 13,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,81]; p=0,0062).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Schmerzen in den Extremitäten trat bei 11,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,0% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 6,99 [1,63; 29,88]; p=0,0025).

SOC Erkrankungen des Nervensystems

Mindestens ein nicht schweres UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat bei 44,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 21,8% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,96 [1,36; 2,83]; p=0,0003).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Kopfschmerzen und Syndrom der ruhelosen Beine:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Kopfschmerzen trat bei 19,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 2,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 7,27 [2,87; 18,42]; p<0,0001).
- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Syndrom der ruhelosen Beine trat bei 4,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 0,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 7,02 [0,89; 55,23]; p=0,0315).

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für den PT Hypokaliämie:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Hypokaliämie trat bei 5,1% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 10,9% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,34 [0,16; 0,71]; p=0,0029).

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für den PT Paronychie:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Paronychie trat bei 5,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 9,8% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,27 [0,13; 0,57]; p=0,0003).

SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Mindestens ein nicht schweres UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) trat bei 25,9% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 1,6% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 13,47 [4,21; 43,11]; p<0,0001).

Für die PT Melanozytärer Nävus und Papillom der Haut konnte keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt werden, da im Kontroll-Arm kein nicht schweres UE auftrat, das diesem PT zuzuordnen war.

SOC Untersuchungen

Für die SOC Untersuchungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für den PT Aspartataminotransferase erhöht:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Aspartataminotransferase erhöht trat bei 2,3% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 5,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,33 [0,11; 0,96]; p=0,0328).

SOC Augenerkrankungen

Mindestens ein nicht schweres UE aus der SOC Augenerkrankungen trat bei 19,4% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 4,7% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,86 [1,38; 5,95]; p=0,0033).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigt sich für den PT Sehen verschwommen:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Sehen verschwommen trat bei 4,6% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 0,5% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 6,74 [0,85; 53,38]; p=0,0372).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für den PT Neutropenie:

- Mindestens ein nicht schweres UE mit dem PT Neutropenie trat bei 0,5% der Patienten im ENCO/CETUX-Arm und bei 8,3% der Patienten im Kontroll-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,29]; p<0,0001).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

[16] unbesetzt

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

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

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

Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 berichteten Methodik, anhand der dort beschriebenen Trennpunkte und ausschließlich für die primär relevanten Analysen der Endpunkte aus den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.11 durchgeführt. Zudem werden entsprechend der aktualisierten Modulvorlagen Subgruppenanalysen regelhaft nur dann präsentiert, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen aufgetreten sind.

In Tabelle 4-75 sind alle Endpunkte abgebildet, zu denen im Rahmen der Nutzenbewertung von Encorafenib Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

Für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS (BICR) und ORR (BICR) wurden zusätzlich zu den in Tabelle 4-75 dargestellten Subgruppenanalysen auch Subgruppenanalysen nach Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch), die japanische Subgruppe (in Japan randomisierte Patienten) und die koreanische Subgruppe (in Korea randomisierte Patienten) präspezifiziert. Im Kontext der deutschen Nutzenbewertung wurde die Auswertung der Abstammung nach kaukasisch vs. nicht kaukasisch jedoch als relevanter erachtet, daher wird nur diese Analyse im Rahmen des Dossiers dargestellt. Darüber hinaus waren für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS (BICR) und ORR (BICR) zusätzlich Subgruppenanalysen nach MSI-Status und BRAF-V600E-Mutation gemäß zentraler Beurteilung präspezifiziert. Einen abnormal hohen MSI-Status zu Baseline wiesen jedoch nur wenige Patienten auf (19 Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 12 Patienten im Kontroll-Arm). Über 90% der Patienten wiesen eine BRAF-V600E-Mutation gemäß zentraler Beurteilung auf (ENCO/CETUX-Arm: 91,4% und Kontroll-Arm: 91,0%). Daher wurde auf eine Darstellung dieser beiden präspezifizierten Subgruppenanalysen im Dossier verzichtet.

Für die Sicherheitsendpunkte war neben der Subgruppenanalyse mit dem Cut-off 65 Jahre eine weitere Subgruppenanalyse nach Alter mit dem Cut-off 75 Jahre präspezifiziert. Aufgrund des geringen Anteils an Patienten über 75 Jahren wird auf diese Analyse jedoch verzichtet (20 Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 17 Patienten im Kontroll-Arm). Für die Sicherheitsendpunkte war zudem eine Subgruppenanalysen nach Abstammung (asiatisch, weiß, andere) und die Subgruppenanalyse der koreanischen und japanischen Subgruppe präspezifiziert. Im Kontext der deutschen Nutzenbewertung wurde die Auswertung der Abstammung nach kaukasisch vs. nicht kaukasisch jedoch als relevanter erachtet, daher wurde nur diese Analyse im Rahmen des Dossiers dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie BEACON CRC)

Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Frühere Behandlung mit Irinotecan	Cetuximab-Quelle	Region	Anzahl an Vortherapien	Abstammung	Anzahl betroffener Organe	CEA	CRP	Tumorlokalisation	Lebermetastasen 1	Lebermetastasen 2	Resektionsstatus des Primärtumors
OS														
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	●
PFS[a]														
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	●
ORR[a]														
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	●
TTR														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
DOR														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
PFS2														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
TFST														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
TSST														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
EQ-5D VAS														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
PGIC														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
EORTC QLQ-C30														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
FACT-C														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Gesamtraten der UE[b]														
●	●	○	○	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	●
UESI														
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige UE nach SOC und PT[b,c]														
●	●	○	○	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	●

Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Frühere Behandlung mit Irinotecan	Cetuximab-Quelle	Region	Anzahl an Vortherapien	Abstammung	Anzahl betroffener Organe	CEA	CRP	Tumorlokalisation	Lebermetastasen 1	Lebermetastasen 2	Resektionsstatus des Primärtumors

a: Für die Endpunkte PFS und ORR waren Subgruppenanalysen nur für die BICR-Analyse präspezifiziert. Für die Analysen nach Prüfarzt waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.

b: Subgruppenanalysen waren für die Endpunkte UE, SUE, UE vom CTCAE-Grad ≥3 und die zum Therapieabbruch führenden UE präspezifiziert.

c: Subgruppenanalysen wurden nur für diejenigen UE nach SOC und PT durchgeführt, für die in der Gesamtpopulation auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Es wurden nur Subgruppenanalysen durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen aufgetreten sind.

n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CRP: C-reaktives Protein; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-76 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-76: Interaktionstests der Subgruppenanalysen aller Endpunkte (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019)

BEACON CRC	p-Wert des Interaktionstests														
	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Frühere Behandlung mit Irinotecan	Cetuximab-Quelle	Region	Anzahl an Vortherapien	Abstammung	Anzahl betroffener Organe	CEA	CRP	Tumorlokalisation	Lebermetastasen 1	Lebermetastasen 2	Resektionsstatus des Primärtumors
Gesamtüberleben															
OS	0,5184	0,5378	0,1899	0,2440	**0,0315**	0,1054	0,8953	0,1773	0,0695	0,8156	0,1751	0,8779	0,2784	n.d.	0,2562
Progressionsfreies Überleben															
PFS (BICR)	0,2375	0,4705	0,0538	0,6698	0,6289	0,8994	0,6590	0,1281	0,3825	0,8746	0,4498	0,3272	**0,0020**	n.d.	0,7895
Gesamtansprechrate															
ORR (BICR)	0,6972	0,8340	-[a]	0,7241	-[a]	-[a]	0,7428	0,1506	0,8223	0,1666	**0,0187**	-[a]	0,2422	n.d.	0,8891
Dauer des Ansprechens															
DOR (BICR)	0,3770	0,2307	-[a]	**0,0209**	-[a]	-[a]	**0,0234**	-[a]	**0,0124**	0,2334	-[a]	-[a]	0,6276	n.d.	**0,0363**
Zeit bis zum Ansprechen															
TTR (BICR)	0,8142	0,9702	0,9822	0,6513	0,9904	0,9998	0,7297	0,2051	0,6809	0,1763	**0,0259**	0,3937	0,2096	n.d.	0,7834
Progressionsfreies Überleben 2															
PFS2	0,8004	0,2355	**0,0219**	0,2916	0,5678	0,8600	0,9094	0,0537	0,3601	0,9531	0,1009	0,6112	0,5808	n.d.	0,5796
Zeit bis zur Folgetherapie															
TFST	0,9552	0,9432	**0,0396**	0,6919	0,6105	0,8082	0,4466	0,0994	0,1802	0,7324	0,1021	0,6057	0,7629	n.d.	0,1012
TSST	0,8543	0,4140	**0,0157**	0,2337	0,3202	0,5247	0,6560	0,1652	0,1541	0,7526	0,1094	0,7033	0,1008	n.d.	0,0648

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
EQ-5D VAS															
EQ-5D VAS (TTDD: MID 7 Punkte)	0,3346	0,3255	0,4098	0,6556	0,2191	0,4319	0,4951	0,5321	0,5193	0,9081	0,7344	0,4411	**0,0311**	n.d.	0,3006
EQ-5D VAS (TTDD: MID 10 Punkte)	0,2727	0,3577	0,3579	0,6024	0,3841	0,6412	0,4502	0,5025	0,4705	0,9505	0,7891	0,4602	**0,0376**	n.d.	0,2526
PGIC															
PGIC (Responderanalyse Zyklus 2 Tag 1, Patienten mit Verbesserung)	0,9246	0,3589	0,3774	0,6212	0,5221	**0,0457**	0,1469	0,2602	0,8848	0,7848	0,6382	0,7170	0,8208	n.d.	0,5059
EORTC QLQ-C30															
Fatigue (TTDD: MID 10 Punkte)	0,1135	0,1918	0,2220	0,7026	0,4499	0,6129	0,3798	0,2286	0,6203	0,1592	0,1570	0,9472	**0,0285**	n.d.	0,5174
Schmerz (TTDD: MID 10 Punkte)	0,9880	0,4455	0,6113	0,3129	0,5285	0,5769	0,2226	0,1868	0,8909	0,5786	0,8991	0,7461	**0,0008**	n.d.	0,2594

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
Übelkeit und Erbrechen (TTDD: MID 10 Punkte)	0,8006	0,7462	0,8104	0,6728	0,8418	0,7171	0,8676	0,2151	0,8611	0,9370	**0,0420**	**0,0192**	0,1688	n.d.	0,3792
Atemnot (TTDD: MID 10 Punkte)	0,2019	0,3769	0,0976	0,3167	0,1080	0,2678	0,3483	0,3927	0,9105	0,6919	0,6574	0,8648	0,6668	n.d.	0,1453
Schlaflosigkeit (TTDD: MID 10 Punkte)	0,5943	**0,0105**	0,6507	0,7562	0,9074	0,1970	0,6115	0,0567	0,4164	0,7003	0,8696	0,3989	**0,0075**	n.d.	0,1560
Appetitlosigkeit (TTDD: MID 10 Punkte)	0,5989	0,3134	0,8617	0,2937	0,0889	0,2080	0,7544	0,7452	0,7692	0,6840	0,3517	0,2867	**0,0042**	n.d.	0,9265
Obstipation (TTDD: MID 10 Punkte)	**0,0166**	0,7683	0,6873	0,3272	0,3226	0,1387	0,5766	**0,0114**	0,6501	0,7193	0,2198	0,8849	0,1959	n.d.	0,4370
Diarrhoe (TTDD: MID 10 Punkte)	0,6027	0,6368	0,7990	0,2374	0,1400	0,2650	0,9744	**0,0425**	0,5781	0,3884	0,1943	0,9189	0,0888	n.d.	0,4104

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
Finanzielle Belastung (TTDD: MID 10 Punkte)	0,5626	0,2459	0,6027	0,3426	0,6465	0,8593	0,8758	0,2289	0,6955	0,1219	0,5215	0,6364	0,7305	n.d.	0,1626
Globaler Gesundheits-status (TTDD: MID 10 Punkte)	0,8308	0,9952	0,0718	0,5990	0,3695	0,6487	0,3811	0,6398	0,5317	0,1861	0,8996	0,8385	**0,0088**	n.d.	0,7533
Körperliche Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	0,7454	0,0700	0,1012	0,8290	0,6140	0,7934	0,5748	0,5091	0,5462	0,2512	0,9217	0,8417	**0,0049**	n.d.	0,4873
Rollenfunktion (TTDD: MID 10 Punkte)	0,5023	0,3486	0,0513	0,6266	0,9088	0,7243	0,8934	0,8756	0,5114	0,4279	0,6150	0,9461	**0,0264**	n.d.	0,1629
Kognitive Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	0,8908	0,2787	0,3563	0,8200	0,3904	0,8157	0,8655	0,6537	0,7147	0,6802	0,8539	0,2499	**0,0075**	n.d.	0,8936

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
Emotionale Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	0,7126	0,4441	0,9863	0,9230	0,9603	0,9637	0,3010	0,3153	0,4534	0,5700	0,7931	0,3206	0,0657	n.d.	0,8939
Soziale Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	0,2295	0,4530	0,7255	0,7141	0,0985	0,3307	0,0732	0,7389	0,9074	0,9167	0,8945	0,6186	**0,0139**	n.d.	0,6747
FACT-C															
FACT-C Gesamtscore (TTDD: MID 5 Punkte)	0,7911	0,5080	0,7833	0,3154	0,8736	0,7707	0,8203	0,0912	0,7225	0,9690	0,0999	0,7143	0,1045	n.d.	0,1653
FACT-C Gesamtscore (TTDD: MID 8 Punkte)	0,6988	0,4922	0,9084	0,3512	0,8854	0,6782	0,7573	0,0658	0,6821	0,9072	**0,0136**	0,6204	0,1540	n.d.	**0,0275**
FACT-G Gesamtscore (TTDD: MID 3 Punkte)	0,6257	0,2890	0,7139	0,2346	0,6868	0,7651	0,5967	0,1043	0,1689	0,8044	0,1272	0,6150	0,1300	n.d.	0,3969

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
FACT-G Gesamtscore (TTDD: MID 7 Punkte)	0,9172	0,3933	0,6043	0,3654	0,6227	0,4615	0,9404	0,0534	0,6879	0,8917	**0,0150**	0,6046	0,2376	n.d.	0,3235
CCS (TTDD: MID 2 Punkte)	0,2812	0,9304	0,4765	0,0622	0,5957	0,6922	0,4318	0,2780	0,3641	0,8701	0,6611	0,2221	0,3683	n.d.	**0,0424**
CCS (TTDD: MID 3 Punkte)	0,2226	0,9051	0,7973	0,2789	0,6800	0,7206	0,5199	0,3070	0,8219	0,8483	0,4049	0,3505	0,8320	n.d.	0,0507
TOI-C (TTDD: MID 4 Punkte)	0,3456	0,8707	0,5920	0,4366	0,7105	0,9637	0,8701	0,1355	0,3159	0,7074	0,3050	0,8765	0,1084	n.d.	0,0992
TOI-C (TTDD: MID 6 Punkte)	0,9192	0,6140	0,9162	0,3633	0,8219	0,9440	0,8811	0,2242	0,3585	0,5460	0,2664	0,8352	0,1304	n.d.	0,1642
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse															
Jegliche UE	0,1895	0,0688	0,6133	0,1847	0,0649	0,1320	0,4466	0,2786	0,9433	**0,0462**	0,9859	0,9940	0,5627	0,8362	0,4261
SUE	0,9302	0,4287	0,1687	0,7000	0,7854	0,8042	0,8824	0,0670	0,6041	0,8432	0,4535	0,9392	0,0666	0,1706	0,6113
Zum Therapie-abbruch führende UE	0,4164	0,1397	0,0543	0,5542	0,2946	0,5635	0,7013	0,1731	**0,0385**	**0,0483**	**0,0031**	0,3316	0,1672	0,4703	0,1399
Schwere UE	0,2990	0,1023	0,0618	0,1122	0,6023	0,5990	0,7511	**0,0185**	0,2555	0,3089	0,0860	0,9109	0,2910	0,4400	0,4100

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
Nicht schwere UE	0,4707	0,2161	0,2606	**0,0208**	0,3757	0,4501	0,6598	0,0842	0,9582	0,1127	0,7297	0,8674	0,1950	**0,0367**	**0,0456**
Jegliche UESI	0,2486	**0,0223**	0,9724	0,8740	**0,0463**	0,0630	0,3583	0,4074	0,1558	0,6320	0,6223	0,6136	0,2423	0,4313	0,9098
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse															
Akutes Nieren-versagen (jegliche UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Nicht platten-epitheliales Karzinom der Haut (jegliche UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Plattenepithel-karzinom der Haut (jegliche UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Blutungen (jegliche UE)	0,5737	0,2229	0,2069	0,6467	0,5789	0,7655	0,7339	0,7109	0,4104	0,6682	0,6751	0,3898	0,2230	0,4797	0,2747
Leberversagen (jegliche UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
Abnormale Leberfunktions-tests (jegliche UE)	0,8810	0,2747	0,9824	0,1523	0,6690	0,3732	0,0695	0,8043	0,9683	0,5867	0,5102	0,3701	0,2223	0,3234	0,1612
Melanome (jegliche UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Myopathie (jegliche UE)	**0,0388**	0,3708	0,6138	0,2145	0,9894	0,6917	0,7490	0,9485	0,9942	**0,0175**	0,4029	0,8356	0,2672	0,5489	0,2208
Myopathie (SUE, schwere UE, nicht schwere UE)	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]
Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-syndrom (jegliche UE)	0,3885	0,5323	0,1468	0,4175	0,9903	0,8495	0,1700	0,5825	0,5837	0,4367	**0,0353**	0,7512	0,6696	0,9324	0,3714

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
Palmar-plantares Erythrodys-ästhesie-syndrom (SUE, schwere UE, nicht schwere UE)	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]	n.d.[b]
Photo-sensitivität (jegliche UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Hautausschlag (jegliche UE)	0,1063	0,0796	0,2306	0,2331	0,0923	0,1078	0,2348	0,5794	0,7963	0,9701	0,7059	0,6309	0,3563	0,6851	0,2216
Schwere Hautreaktionen (jegliche UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Tachykardie (jegliche UE)	0,8337	**0,0498**	0,4539	0,3706	0,9923	0,9999	0,7450	0,9908	0,9911	0,6350	0,5898	0,5202	0,2422	0,5228	0,3705

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT															
SOC Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	0,3500	0,3268	0,4947	0,2727	0,0911	0,1574	0,6420	0,3121	0,5470	0,8980	0,5575	0,8088	0,6396	0,6212	0,8310
PT Diarrhoe	0,5301	0,9220	0,4196	0,1273	0,3857	0,3761	0,1995	0,9953	0,3837	0,8515	0,6717	0,8456	0,5285	0,0615	0,4481
PT Übelkeit	0,8563	0,8460	0,9184	0,3337	0,4592	0,8198	0,3211	0,4668	0,4595	0,4857	0,2526	0,8123	0,0528	0,1744	0,6545
PT Abdominal-schmerz	0,6605	0,3927	0,4021	0,8929	0,6921	0,7979	0,3745	0,1859	0,1965	0,7757	0,6164	0,6130	0,7919	0,9349	**0,0420**
PT Erbrechen	0,9917	0,2336	0,3377	0,2121	0,2206	0,4377	0,6980	0,4708	0,2956	0,9923	0,4223	0,9105	0,7002	0,9060	0,8423
PT Obstipation	0,7352	0,1891	0,5572	0,5254	0,7534	**0,0326**	0,4029	0,8303	**0,0236**	0,9903	0,1130	0,7929	0,6435	0,7311	0,4725
PT Stomatitis	0,4303	0,9465	0,8103	0,2316	0,9843	0,9597	0,8171	0,6616	0,5233	0,1524	0,3672	0,9649	0,8626	0,9752	0,6506
SOC Erkran-kungen der Haut und des Unterhaut-gewebes	0,5384	0,0671	0,8777	0,4463	0,0981	0,1884	0,5527	0,0946	0,7500	0,6755	0,6794	0,5520	0,5453	0,8571	0,8492
PT Dermatitis akneiform	**0,0146**	0,8048	0,5804	0,0782	0,6002	0,8096	0,2284	0,6800	0,6781	0,5523	0,2820	0,2998	0,9396	0,4689	0,4858

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Hauthyper-pigmentierung	0,9870	0,9898	0,9900	0,9892	0,9936	-[a]	0,9912	0,9924	-[a]	0,3734	0,9925	0,8656	0,8916	0,9856	0,7300
PT Palmar-plantares Erythrodysäs-thesiesyndrom	0,3885	0,5323	0,1468	0,4175	0,9903	0,8495	0,1700	0,5825	0,5837	0,4367	**0,0353**	0,7512	0,6696	0,9324	0,3714
PT Alopezie	0,8431	0,4023	0,9173	0,1842	0,6341	0,6652	0,8490	0,9913	0,8407	0,3833	0,6999	0,9174	0,6738	0,9814	0,3290
PT Haut-fissuren	0,9875	0,6697	0,5946	0,9625	0,9997	1,0000	0,1432	0,9996	0,1972	0,5119	0,9539	0,6848	0,7101	0,9443	0,2359
PT Asthenie	0,8470	0,2978	0,6205	0,7365	0,9835	0,9878	0,4828	0,2865	0,4094	0,1964	0,9295	0,7775	0,8304	0,9303	0,4831
SOC Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	0,3328	0,8309	0,3811	0,1819	0,8012	0,3494	0,6547	0,6953	0,6007	0,4044	0,7175	0,6259	0,4237	0,6548	**0,0249**
PT Arthralgie	0,9866	0,3287	0,4263	0,4379	0,9902	0,3523	0,7611	0,0989	0,3867	0,7324	0,9856	0,7979	0,5755	0,9146	0,6012
PT Myalgie	0,0890	0,9855	0,9235	0,3666	0,9898	0,5228	0,5819	0,5551	0,6589	**0,0433**	0,9377	0,9107	0,9897	0,9999	0,1452

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Schmerzen des Muskel- und Skelett-systems	0,9879	0,4407	0,2240	0,4692	0,0925	0,2246	0,9892	0,3135	0,9313	0,3973	0,9875	0,5184	0,9842	0,9999	0,2007
PT Rücken-schmerzen	0,3473	0,3888	0,7760	0,5754	0,8196	0,4353	0,5663	0,6729	0,0993	0,0626	0,9517	0,8680	0,3635	0,8437	0,1409
PT Schmerzen in den Extremitäten	0,9901	0,5657	0,5903	0,9870	0,9927	0,6165	0,4855	0,0936	0,8970	0,3889	0,9900	0,9999	0,8769	0,9966	0,9871
SOC Erkran-kungen des Nervensystems	0,0552	0,2201	0,3138	0,3461	0,6967	0,7022	0,1803	0,9131	0,9175	0,2482	0,4566	0,6117	0,8633	0,9968	0,6939
PT Kopf-schmerzen	0,7231	0,4694	0,3165	0,3423	0,9880	0,9002	0,6154	0,5039	0,9244	0,5155	0,8777	0,7500	0,9600	0,9930	0,4496
PT Syndrom der ruhelosen Beine	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,9995	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
PT Hypokali-ämie	0,1503	0,7958	0,8524	0,1340	0,4066	0,6008	0,7773	0,3651	**0,0106**	0,1094	0,7373	0,4715	0,1373	0,2690	0,4211
PT Paronychie	0,2044	0,2335	0,1503	0,3862	0,9996	0,8432	0,5602	0,7668	0,4120	0,6785	0,6159	0,9896	0,6270	0,7450	0,9488

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Infektion der oberen Atemwege	0,9814	0,4719	-[a]	**0,0269**	0,9927	-[a]	0,2734	0,9918	0,9852	0,9088	0,6206	-[a]	0,2939	0,4120	0,2307
PT Lungen-embolie	0,9912	-[a]	0,9934	-[a]	0,5055	-[a]	-[a]	0,2438	-[a]	0,5036	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
PT Aspartat-aminotrans-ferase erhöht	0,1472	0,0738	0,6436	0,1277	0,5977	0,6207	0,2668	0,9690	0,8554	0,9890	0,5229	0,5510	0,7057	0,9739	0,9689
PT Neutro-philenzahl erniedrigt	0,9903	0,9915	0,9894	0,9897	0,9927	0,9999	0,9910	0,9901	0,9890	0,9913	0,9910	1,0000	0,9899	0,9999	0,9892
PT Leukozyten-zahl erniedrigt	-[a]	0,9931	0,9915	-[a]	0,9920	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,9923	0,9925	-[a]	-[a]	-[a]	0,9906
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifi-zierte Neubil-dungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,4136	0,5274	0,1660	0,1622	0,9883	0,9998	0,9840	0,1919	0,6074	0,9864	0,8102	0,9998	0,9921	0,9998	0,9856

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7545	0,8559	0,4998	0,1808	0,1151	0,2443	0,1206	0,1754	0,7870	0,8257	0,4488	0,7119	0,9152	0,9929	0,9941
PT Neutropenie	0,5188	0,6875	0,2247	0,4672	0,9886	0,7297	0,2616	0,9902	0,9852	0,1092	0,9876	0,9999	0,4615	0,7779	0,3183
SOC Augenerkrankungen	0,4936	0,3067	0,9379	0,3854	0,6186	0,7895	0,2263	0,3211	0,5304	0,0756	0,1381	0,9990	0,4659	0,8699	0,1817
PT Sehen verschwommen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,9996	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT															
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,1496	0,6026	0,3617	0,2516	0,7997	0,9531	0,5188	0,2537	0,4105	0,9664	0,9386	0,5639	0,8008	0,9662	0,2319
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT															
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,2154	0,6760	0,1720	0,5664	0,8241	0,9444	0,7043	0,3975	0,1368	0,4792	0,6377	0,2113	0,6056	0,8688	0,0791

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Diarrhoe	0,3093	0,7621	0,0518	0,9979	0,8922	0,6585	0,7123	0,2447	0,8074	0,3245	0,9925	0,9927	0,4086	0,6887	0,2133
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,2524	0,3048	**0,0056**	0,2364	0,8570	0,8636	0,1633	0,6658	0,4931	0,4774	0,2434	0,8209	0,5432	0,9117	0,7849
PT Asthenie	0,6854	0,8725	0,0794	0,5485	0,9998	1,0000	0,9089	0,9997	0,9912	0,6208	0,1984	-[a]	0,8904	-[a]	0,4345
SOC Untersuchungen	0,3851	**0,0080**	0,2651	0,8349	0,9235	0,6088	0,9388	0,1103	0,5986	0,7880	0,1803	0,9833	0,9652	0,9611	0,7529
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	-[a]	0,9914	0,9905	0,9917	0,9932	0,9999	0,9917	0,9924	-[a]	0,9918	0,9916	0,9999	0,9912	0,9999	-[a]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8329	0,1240	0,7707	0,7409	0,8917	0,7781	0,8164	0,4698	0,8240	0,6092	0,5154	0,3186	0,7645	0,9948	0,7313
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7717	0,0992	0,1191	0,6359	0,4793	0,5928	0,3365	0,2182	0,5403	0,3489	0,5775	0,9926	0,8342	0,9990	0,5757

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Neutropenie	0,9960	0,7916	0,9917	0,7514	0,9915	0,6679	0,5628	0,9922	0,9888	0,2944	0,9907	0,9999	0,9037	0,9959	0,8772
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,1259	0,2767	0,9903	0,7930	0,6985	0,2684	0,5370	0,9924	0,1797	0,8397	0,9527	0,6933	0,4411	0,7688	0,5138
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,4418	0,5225	0,1744	0,5774	0,9889	0,9377	0,8830	0,9930	0,1206	0,9349	-[a]	-[a]	0,1851	0,5280	0,3593
Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT															
PT Dermatitis akneiform	**0,0300**	0,5842	0,5686	0,0902	0,7204	0,8288	0,2186	0,5627	0,6790	0,5774	0,2412	0,3761	0,7380	0,3997	0,5047
PT Hauthyperpigmentierung	0,9870	0,9898	0,9900	0,9892	0,9936	-[a]	0,9912	0,9924	-[a]	0,3734	0,9925	0,8656	0,8916	0,9856	0,7300
PT Palmarplantares Erythrodysästhesiesyndrom	0,5457	0,3205	0,2184	0,5029	0,9906	0,9290	0,3081	0,6695	0,7145	0,5928	**0,0230**	0,5379	0,8201	0,9845	0,4771
PT Alopezie	0,8431	0,4023	0,9173	0,1842	0,6341	0,6652	0,8490	0,9913	0,8407	0,3833	0,6999	0,9174	0,6738	0,9814	0,3290

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Haut-fissuren	0,9875	0,6697	0,5946	0,9625	0,9997	1,0000	0,1432	0,9996	0,1972	0,5119	0,9539	0,6848	0,7101	0,9443	0,2359
PT Übelkeit	0,6352	0,9013	0,8932	0,5624	0,5225	0,8669	0,2688	0,5715	0,4548	0,4354	0,3258	0,7130	0,0549	0,1823	0,7933
PT Diarrhoe	0,7336	0,4045	0,5215	0,2318	0,6587	0,5723	0,3356	0,6179	0,3346	0,7562	0,7932	0,8130	0,6126	0,0521	0,7847
PT Erbrechen	0,9867	0,3272	0,5708	0,3349	0,4143	0,6531	0,9278	0,5567	0,2384	0,9251	0,6065	0,7726	0,7534	0,9294	0,9002
PT Stomatitis	0,4183	0,7979	0,8006	0,4282	0,9843	0,9856	0,9800	0,4882	0,5680	0,1188	0,3023	0,9570	0,8293	0,9634	0,6715
SOC Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	0,2840	0,5604	0,4806	0,1912	0,7020	0,2200	0,6742	0,3664	0,4646	0,2213	0,5330	0,1682	0,6559	0,8398	0,0576
PT Arthralgie	0,9869	0,2638	0,4121	0,5050	0,9902	0,3933	0,7405	0,1140	0,4433	0,6634	0,9859	0,8169	0,5272	0,8874	0,6871
PT Myalgie	0,0765	0,9855	0,8685	0,3407	0,9899	0,4906	0,6163	0,5322	0,5988	**0,0472**	0,8214	0,8907	0,9898	0,9999	0,1568
PT Schmerzen des Muskel- und Skelett-systems	0,9879	0,4407	0,2240	0,4692	0,0925	0,2246	0,9892	0,3135	0,9313	0,3973	0,9875	0,5184	0,9842	0,9999	0,2007
PT Rücken-schmerzen	0,2528	0,2964	0,8973	0,9019	0,8449	0,3793	0,2622	0,3631	0,1122	0,0732	0,9573	0,9157	0,4009	0,9023	0,2815

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Schmerzen in den Extremitäten	0,9901	0,5657	0,5903	0,9870	0,9927	0,6165	0,4855	0,0936	0,8970	0,3889	0,9900	0,9999	0,8769	0,9966	0,9871
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,0658	0,4229	0,5037	0,1891	0,7960	0,8483	0,1155	0,9850	0,9178	0,2822	0,5632	0,3932	0,9294	0,9991	0,8367
PT Kopfschmerzen	0,7231	0,4694	0,3165	0,3423	0,9880	0,9002	0,6154	0,5039	0,9244	0,5155	0,8777	0,7500	0,9600	0,9930	0,4496
PT Syndrom der ruhelosen Beine	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,9995	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
PT Hypokaliämie	0,0928	0,6949	0,6070	0,2224	0,2616	0,3308	0,3575	0,9857	**0,0121**	0,1387	0,6301	0,5561	0,1774	0,3741	0,1256
PT Paronychie	0,2044	0,2335	0,1503	0,3862	0,9996	0,8432	0,5602	0,7668	0,4120	0,6785	0,6159	0,9896	0,6270	0,7450	0,9488
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,1116	0,9833	0,3844	0,9817	0,9894	0,9998	0,9858	0,9837	0,6047	0,9879	0,1737	0,9678	0,9122	0,9960	0,9872

BEACON CRC	**p-Wert des Interaktionstests**														
	Alter	**Geschlecht**	**ECOG-PS**	**Frühere Behandlung mit Irinotecan**	**Cetuximab-Quelle**	**Region**	**Anzahl an Vortherapien**	**Abstammung**	**Anzahl betroffener Organe**	**CEA**	**CRP**	**Tumorlokalisation**	**Lebermetastasen 1**	**Lebermetastasen 2**	**Resektionsstatus des Primärtumors**
PT Aspartat-amino-transferase erhöht	0,4391	-[a]	0,7861	-[a]	0,9903	0,6217	0,9895	0,7048	-[a]	0,9899	-[a]	-[a]	0,8744	0,9996	0,5882
SOC Augener-krankungen	0,5276	0,2722	0,8701	0,4237	0,4736	0,7374	0,2434	0,3312	0,5784	0,0856	0,1602	0,9901	0,4971	0,8959	0,2041
PT Sehen verschwommen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,9996	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
PT Neutropenie	0,9910	0,9931	0,9937	0,9934	0,9926	1,0000	0,9922	0,9999	-[a]	0,9920	0,9939	0,9999	0,9927	1,0000	0,9893

Statistisch signifikante p-Werte der Interaktionstests (p<0,05) sind im Fettdruck dargestellt.

a: Subgruppenanalyse wurde aufgrund zu weniger Patienten mit Ereignis in mindestens einer der Subgruppen ausschließlich in Anhang 4-H abgelegt.

b: Für die UESI Myopathie und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom war der Schätzer für die Gesamtpopulation für die jeglichen UE statistisch signifikant. Auf eine Subgruppenanalyse der UESI Myopathie und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom getrennt nach SUE, schwere UE und nicht schwere UE wurde dennoch verzichtet, da keine Ereignisse als SUE eingestuft wurden und jeweils nur ein Ereignis als schweres UE eingestuft wurde. Damit sind die Subgruppenanalysen nach SUE und schweren UE nicht sinnvoll berechenbar und die Subgruppenanalysen der nicht schweren UE entsprechen (bis auf einen Patienten) den Analysen der jeglichen UE.

n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; CRP: C-reaktives Protein; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; MID: Minimaler relevanter Unterschied; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI-C: FACT-C Trial Outcome Index; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; TTDD: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im Folgenden werden nur die Subgruppenergebnisse im Detail dargestellt, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorliegt ($p<0,05$). Die Subgruppenergebnisse, für die kein statistisch signifikanter Interaktionstest vorliegt ($p\geq0,05$), sind Anhang 4-H zu entnehmen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
OS					
Cetuximab-Quelle (p-Wert des Interaktionstests: 0,0315)					
US-Zulassung	22/28 (78,6)	7,8 [5,3; 9,3]	21/29 (72,4)	7,1 [4,3; 17,1]	1,07 [0,58; 1,94]; 0,8390
EU-Zulassung	106/192 (55,2)	9,7 [8,3; 12,6]	136/192 (70,8)	5,8 [4,8; 6,9]	**0,54 [0,42; 0,69]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; US: Vereinigte Staaten

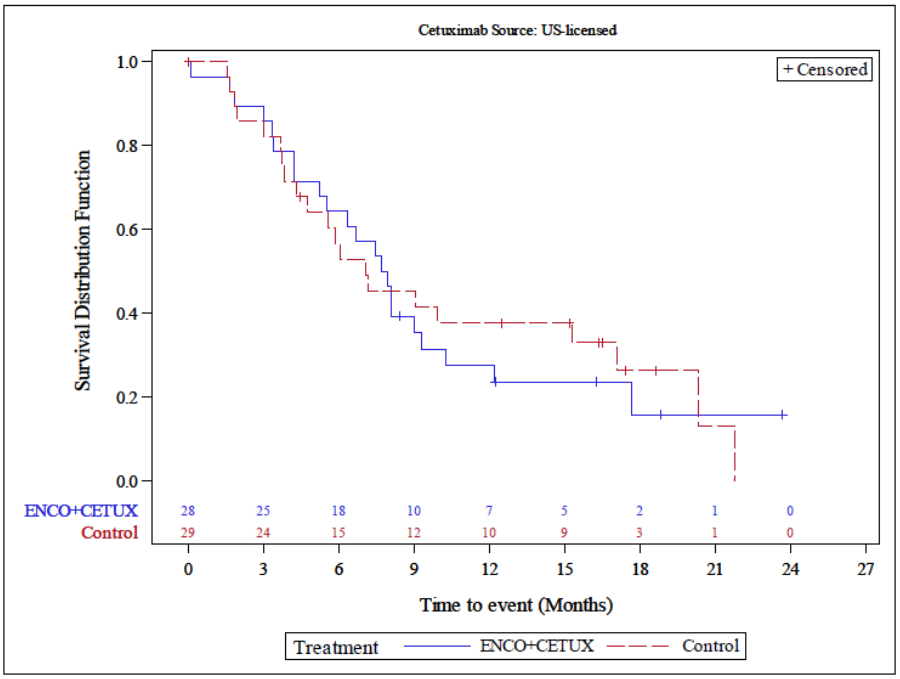


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – Subgruppe Cetuximab-Quelle US-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

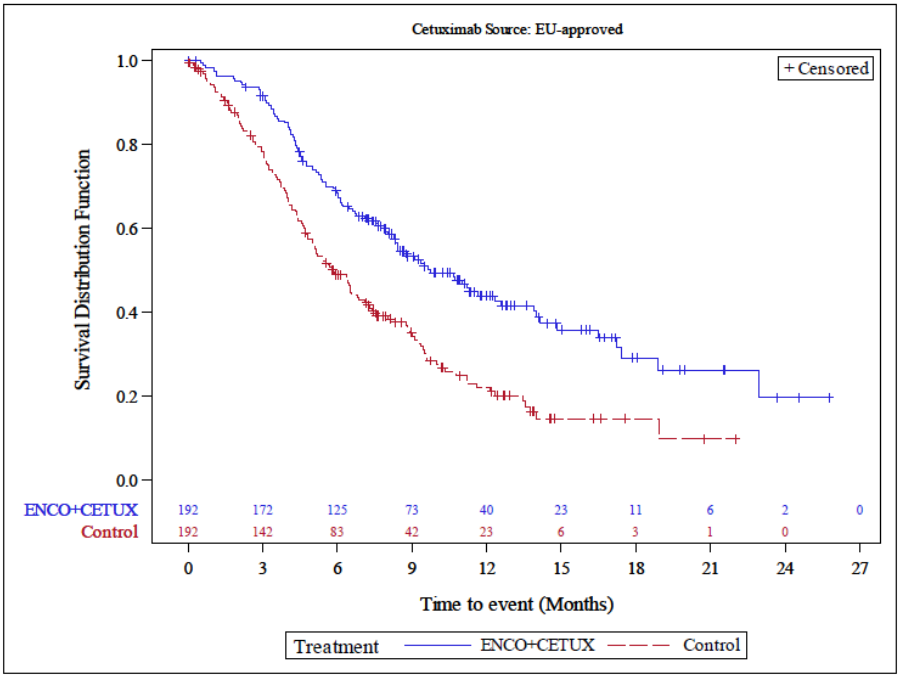


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – Subgruppe Cetuximab-Quelle EU-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für das OS wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Cetuximab-Quelle statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0315). In der Subgruppe EU-Zulassung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,54 [0,42; 0,69]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe US-Zulassung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,07 [0,58; 1,94]; p=0,8390) nicht besteht.

Aufgrund der limitierten Gruppengröße der Subgruppe US-Zulassung (28 Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 29 Patienten im Kontroll-Arm) im Vergleich zur Subgruppe EU-Zulassung (192 Patienten im ENCO/CETUX-Arm und 192 Patienten im Kontroll-Arm) sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Cetuximab-Quelle zeigte sich ausschließlich für den Endpunkt OS, für alle anderen untersuchten Endpunkte bzgl. Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zeigten sich keine Effektmodifikationen bezüglich der Cetuximab-Quelle. Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal Region zeigten sich ebenfalls nicht gehäuft. Aufgrund dessen und da in der für den deutschen Versorgungkontext relevanten Subgruppe der Cetuximab-Quelle nach EU-Zulassung ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit ENCO/CETUX gegenüber der Kontrolltherapie nachgewiesen wurde, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (BICR)

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PFS (BICR)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0020)					
Nein	55/86 (64,0)	6,7 [4,4; 8,3]	49/93 (52,7)	3,0 [2,2; 4,2]	**0,62 [0,42; 0,92]; 0,0171**
Ja	112/134 (83,6)	4,1 [3,1; 4,3]	98/128 (76,6)	1,4 [1,4; 1,5]	**0,28 [0,21; 0,38]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

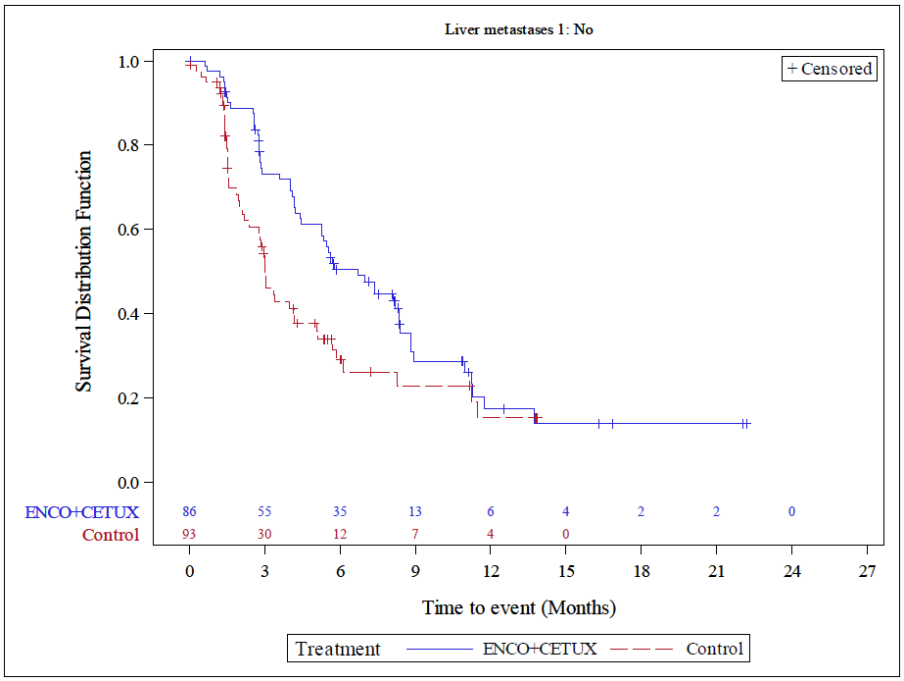


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

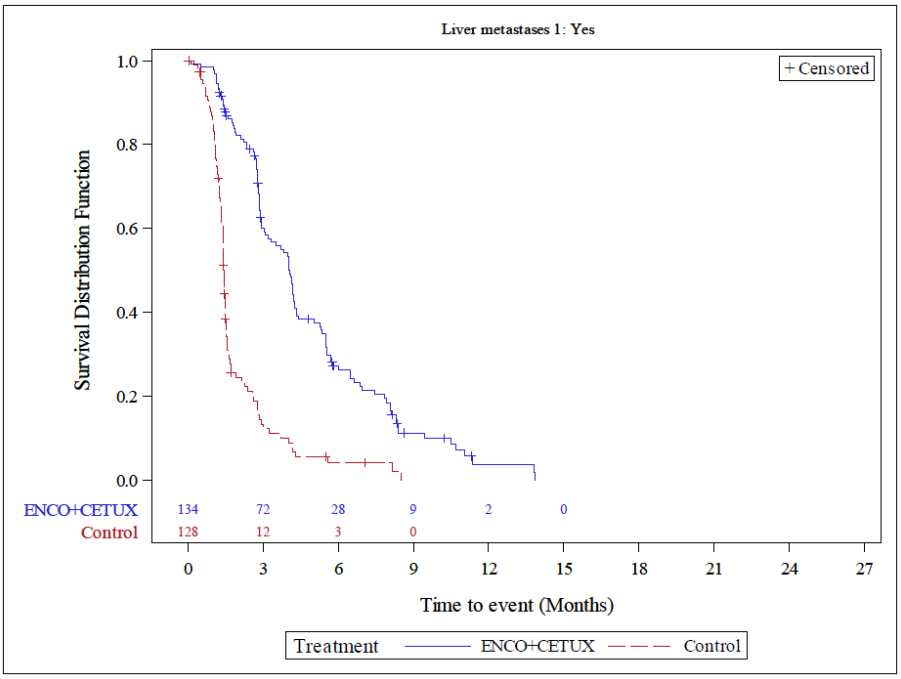


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für das PFS (BICR) wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0020). Sowohl in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,62 [0,42; 0,92]; p=0,0171) als auch in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,28 [0,21; 0,38]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen – Gesamtansprechrate (BICR)

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**	**Kontrolle**	**Behandlungsunterschied[a]**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
ORR (BICR)			
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0187)			
>ULN	6/79 (7,6)	3/90 (3,3)	2,38 [0,58; 9,86]; 0,2307 2,28 [0,59; 8,81]; 0,2327 4,26 [-2,66; 11,18]; 0,2274
≤ULN	37/139 (26,6)	1/126 (0,8)	**45,34 [6,12; 336,19]; 0,0002** 33,54 [4,67; 240,88]; 0,0005 25,83 [18,32; 33,33]; <0,0001

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

a: 95%-KI und p-Werte für OR basieren auf einem nicht stratifizierten logistischen Regressionsmodell, 95%-KI und p-Werte für RR und RD basieren auf einer Normalapproximation (Wald).

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ULN: Obere Grenze des Normbereichs

Für das ORR (BICR) wurde im Interaktionstest in Bezug auf das CRP statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0187). In der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ obere Grenze des Normbereichs (ULN) ($OR_{unstrat}$ [95%-KI]: 45,34 [6,12; 336,19]; p=0,0002) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($OR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,38 [0,58; 9,86]; p=0,2307) nicht besteht.

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (BICR)

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
DOR (BICR)					
Frühere Behandlung mit Irinotecan (p-Wert des Interaktionstests: 0,0209)					
Ja	12/16 (75,0)	5,2 [2,8; 7,4]	1/1 (100)	2,6 [NE; NE]	0,13 [0,01; 1,47]; 0,0530
Nein	19/27 (70,4)	5,6 [4,1; 9,7]	1/3 (33,3)	NE [5,6; NE]	3,10 [0,41; 23,53]; 0,2417
Anzahl an Vortherapien (p-Wert des Interaktionstests: 0,0234)					
1	21/29 (72,4)	5,6 [4,1; 9,6]	1/3 (33,3)	NE [5,6; NE]	2,99 [0,40; 22,57]; 0,2520
2+	10/14 (71,4)	5,2 [2,9; 7,4]	1/1 (100)	2,6 [NE; NE]	**0,07 [0,00; 1,19]; 0,0162**
Anzahl betroffener Organe (p-Wert des Interaktionstests: 0,0124)					
≤2	22/28 (78,6)	5,2 [4,1; 8,3]	1/3 (33,3)	NE [5,6; NE]	3,08 [0,41; 23,00]; 0,2417
≥3	9/15 (60,0)	5,6 [3,5; 12,4]	1/1 (100)	2,6 [NE; NE]	**0,07 [0,00; 1,19]; 0,0162**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Resektionsstatus des Primärtumors (p-Wert des Interaktionstests: 0,0363)					
Vollständige Resektion	19/30 (63,3)	6,6 [4,2; 9,8]	1/3 (33,3)	NE [5,6; NE]	2,67 [0,35; 20,32]; 0,3091
Keine Resektion/partielle Resektion	12/13 (92,3)	4,2 [3,1; 7,4]	1/1 (100)	2,6 [NE; NE]	**0,08 [0,01; 1,28]; 0,0216**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; DOR: Dauer des Ansprechens; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

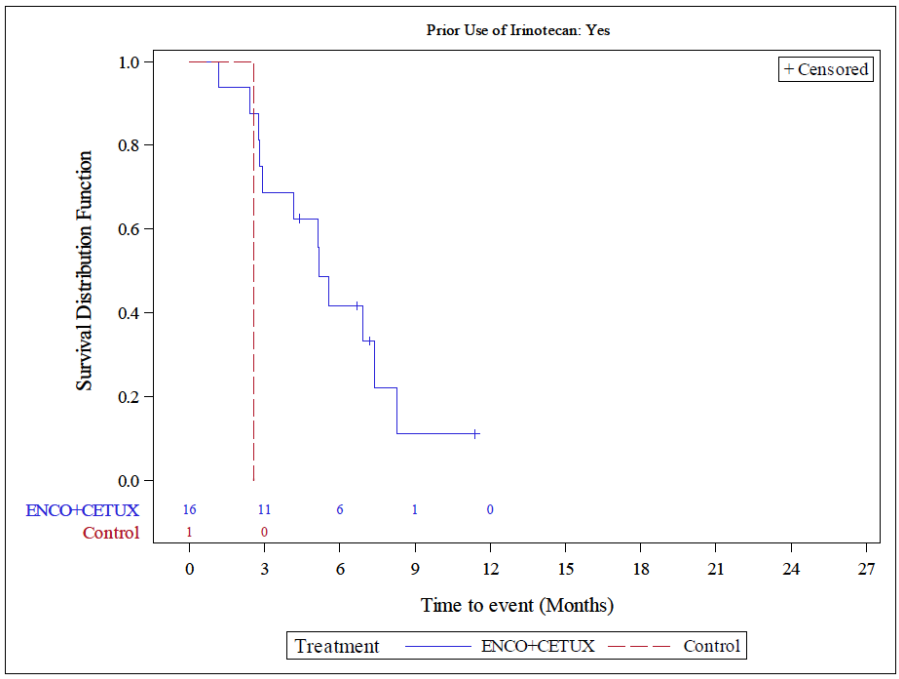


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

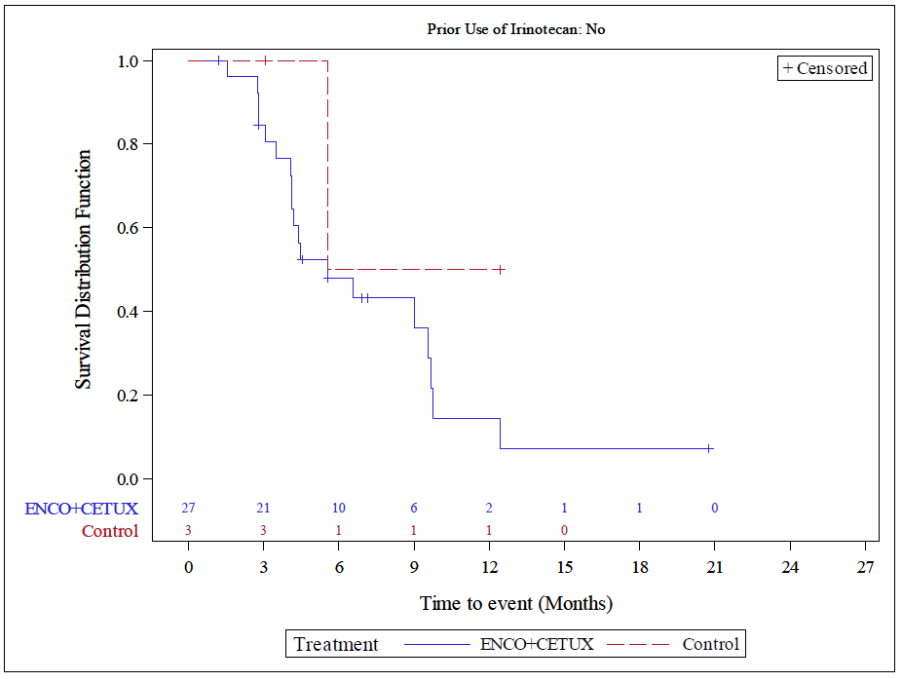


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

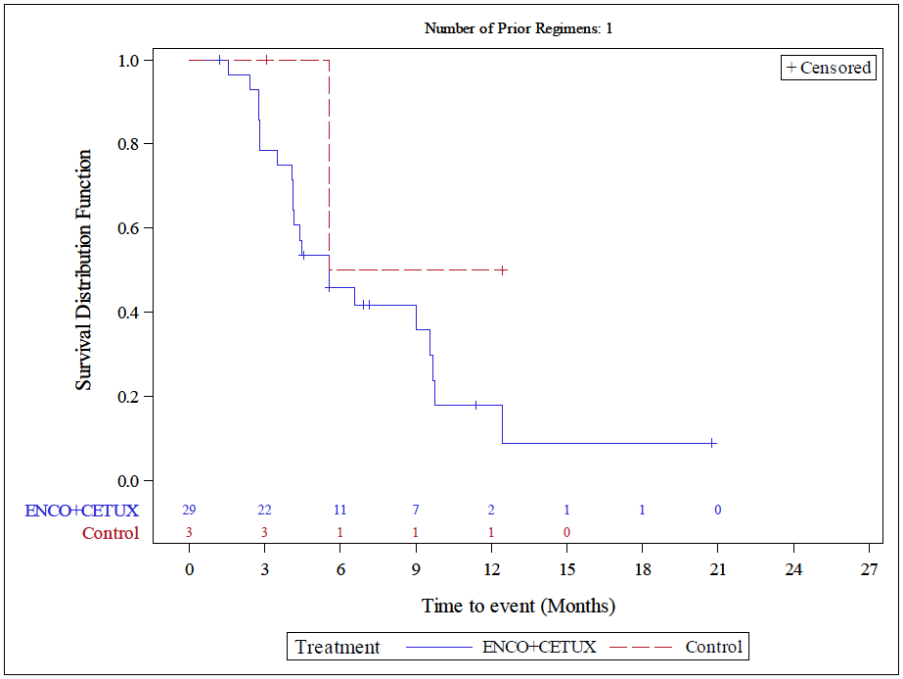


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl an Vortherapien 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

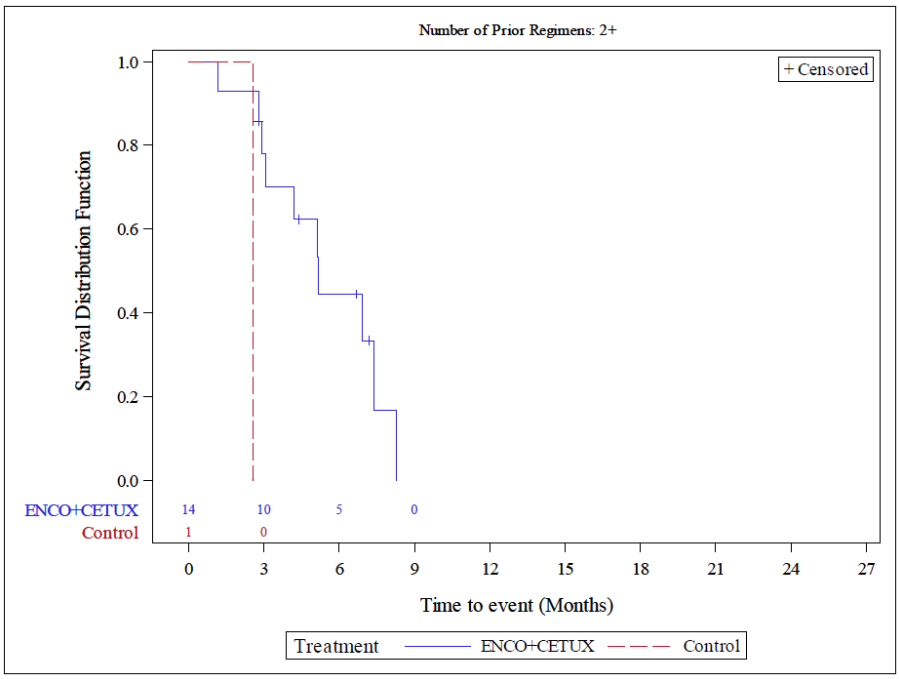


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl an Vortherapien 2+ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

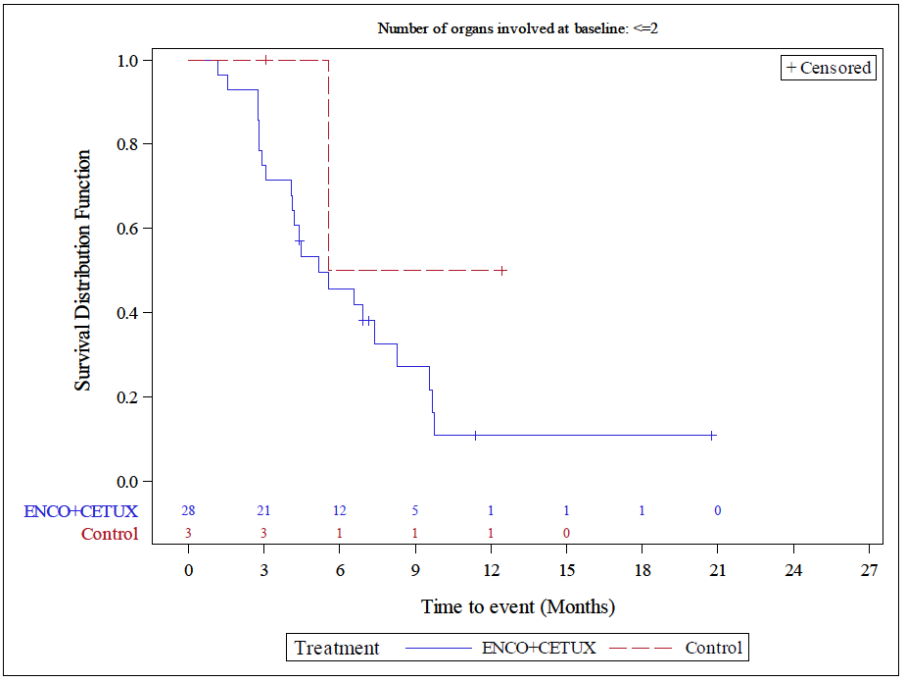


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

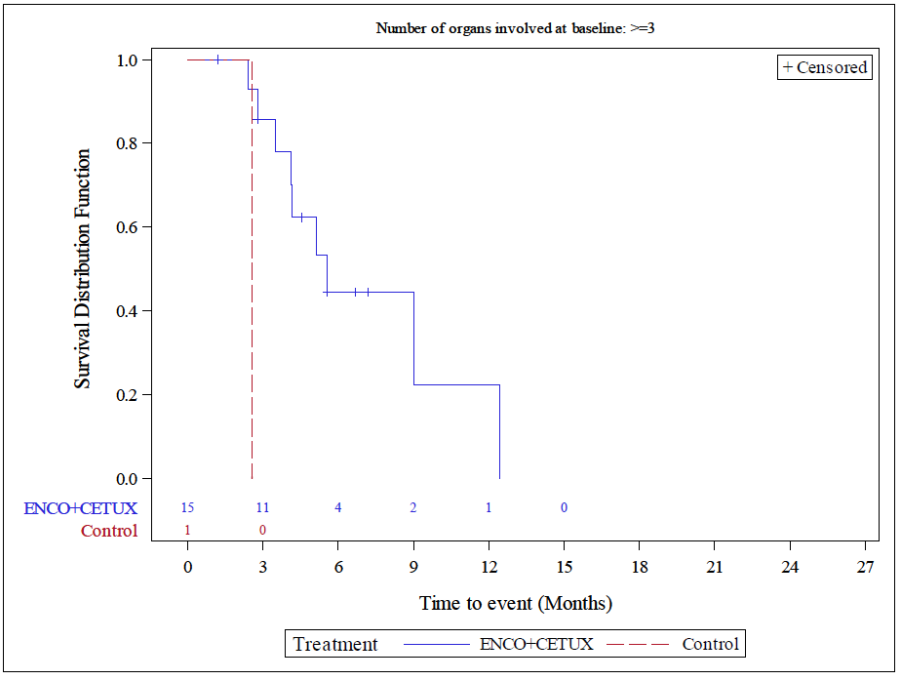


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

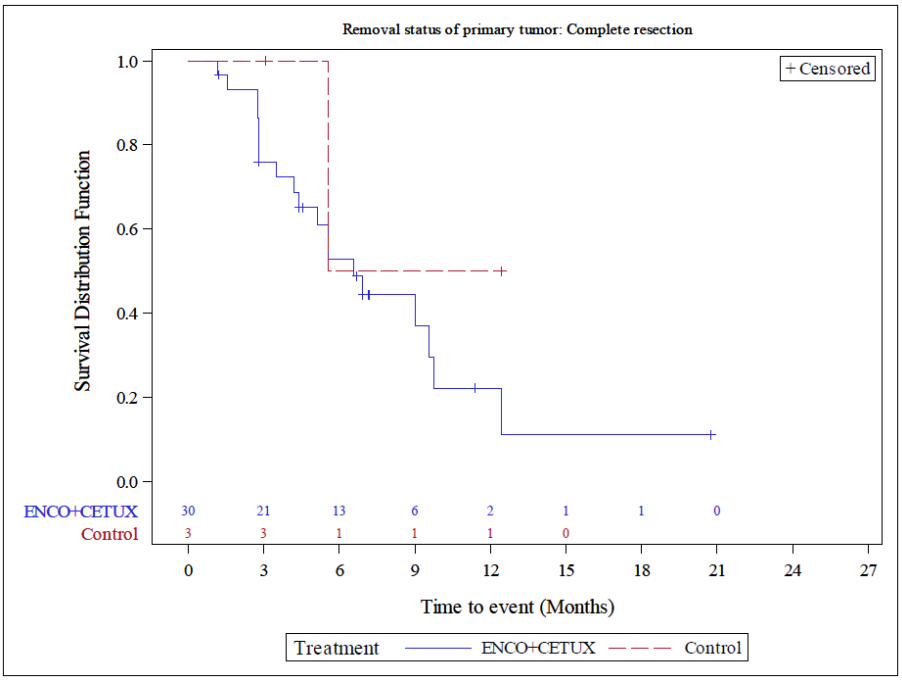


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

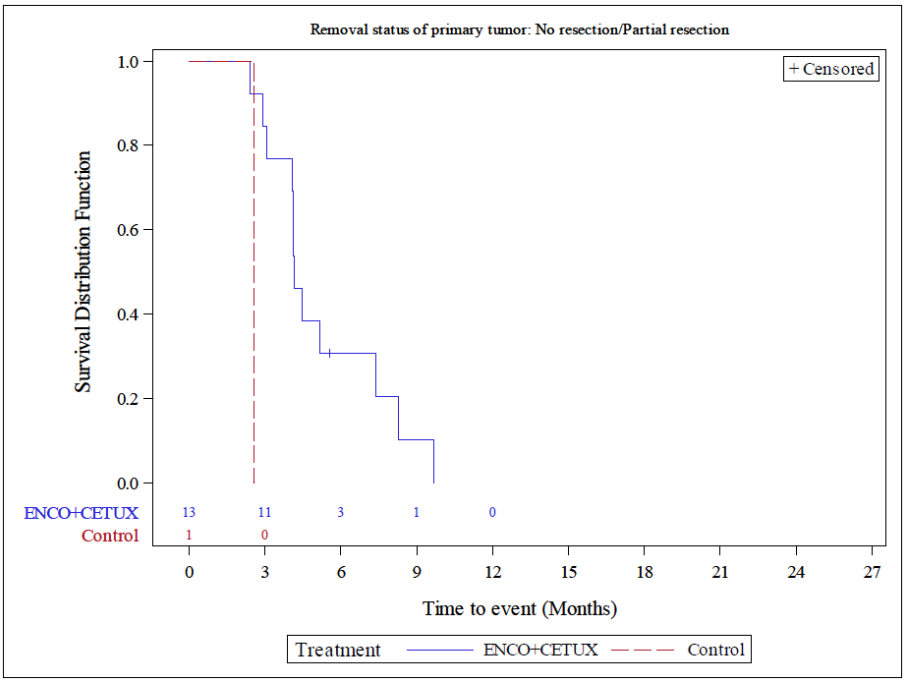


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (BICR) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die DOR (BICR) wurde im Interaktionstest in Bezug auf die frühere Behandlung mit Irinotecan statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0209). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit früherer Behandlung mit Irinotecan ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,13 [0,01; 1,47]; p=0,0530) als auch in der Subgruppe der Patienten ohne frühere Behandlung mit Irinotecan ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 3,10 [0,41; 23,53]; p=0,2417) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für die DOR (BICR) wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Anzahl an Vortherapien statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0234). In der Subgruppe der Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,07 [0,00; 1,19]; p=0,0162), welcher in der Subgruppe der Patienten mit einer Vortherapie ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,99 [0,40; 22,57]; p=0,2520) nicht besteht.

Für die DOR (BICR) wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Anzahl betroffener Organe statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0124). In der Subgruppe der Patienten mit drei oder mehr betroffenen Organen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,07 [0,00; 1,19]; p=0,0162), welcher in der Subgruppe der Patienten mit zwei oder weniger betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 3,08 [0,41; 23,00]; p=0,2417) nicht besteht.

Für die DOR (BICR) wurde im Interaktionstest in Bezug auf den Resektionsstatus des Primärtumors statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0363). In der Subgruppe der Patienten mit keiner Resektion/partieller Resektion des Primärtumors zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,08 [0,01; 1,28]; p=0,0216), welcher in der Subgruppe der Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,67 [0,35; 20,32]; p=0,3091) nicht besteht.

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (BICR)

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
TTR (BICR)					
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0259)					
>ULN	6/79 (7,6)	NE [NE; NE]	3/90 (3,3)	NE [NE; NE]	2,04 [0,51; 8,14]; 0,3055
≤ULN	37/139 (26,6)	NE [NE; NE]	1/126 (0,8)	NE [NE; NE]	**31,12 [4,27; 226,79]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ULN: Obere Grenze des Normbereichs

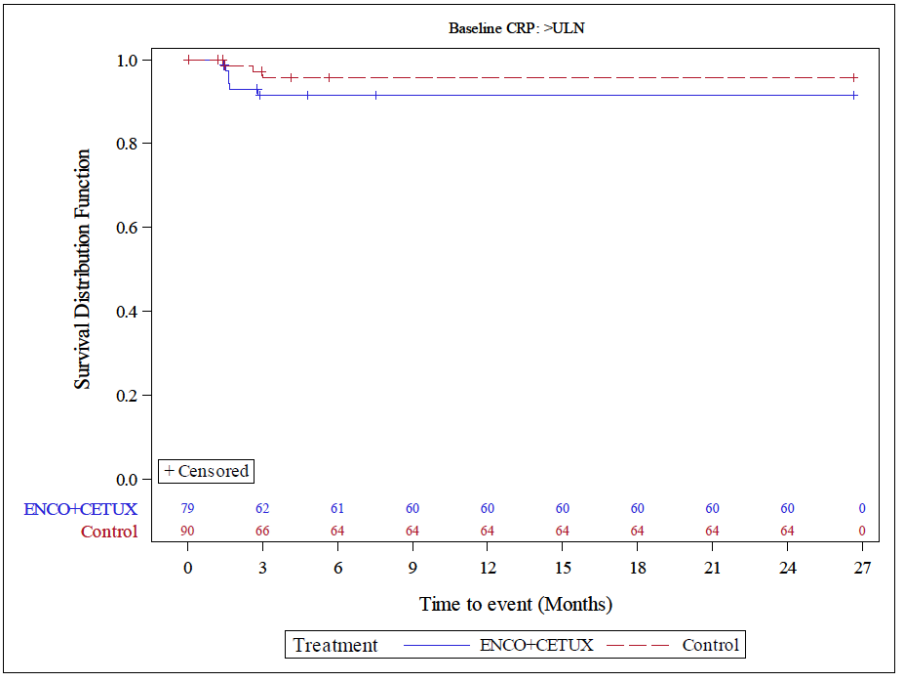


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (BICR) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

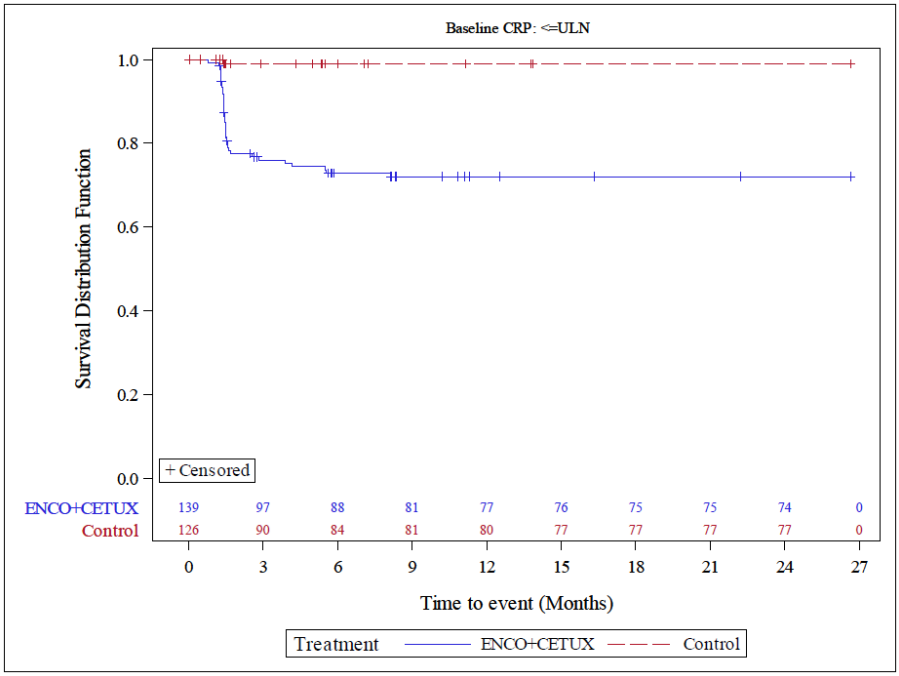


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Ansprechen (BICR) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die TTR (BICR) wurde im Interaktionstest in Bezug auf den CRP statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0259). In der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ULN zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 31,12 [4,27; 226,79]; p<0,0001), welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,04 [0,51; 8,14]; p=0,3055) nicht besteht.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben 2

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PFS2					
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionstests: 0,0219)					
0	56/113 (49,6)	11,1 [9,3; 15,8]	75/112 (67,0)	5,4 [4,4; 6,2]	**0,42 [0,30; 0,60]; <0,0001**
1	78/107 (72,9)	6,0 [4,8; 7,7]	71/109 (65,1)	5,2 [3,8; 6,5]	0,79 [0,57; 1,10]; 0,1628

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

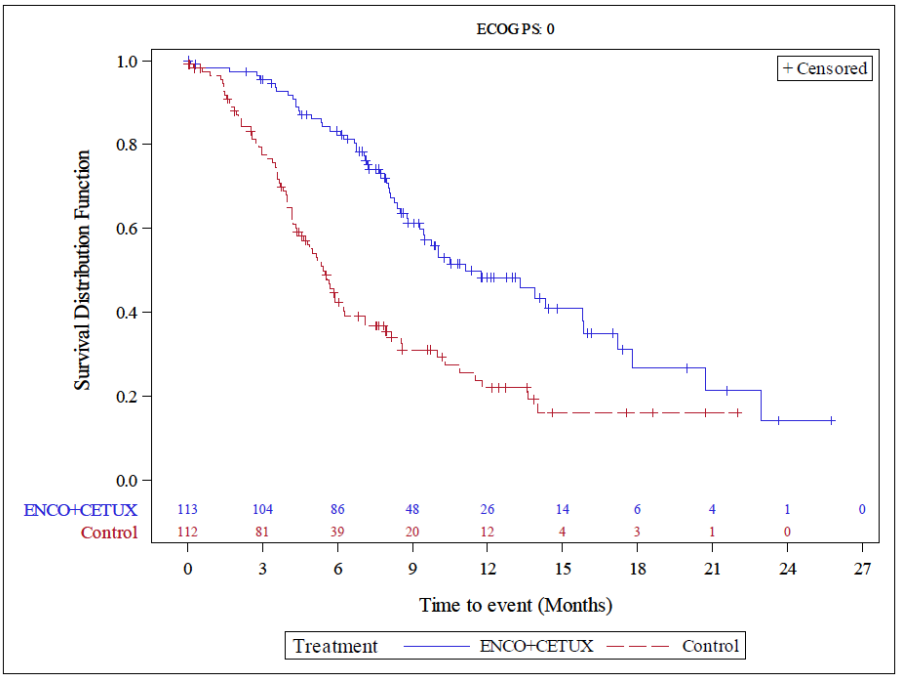


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

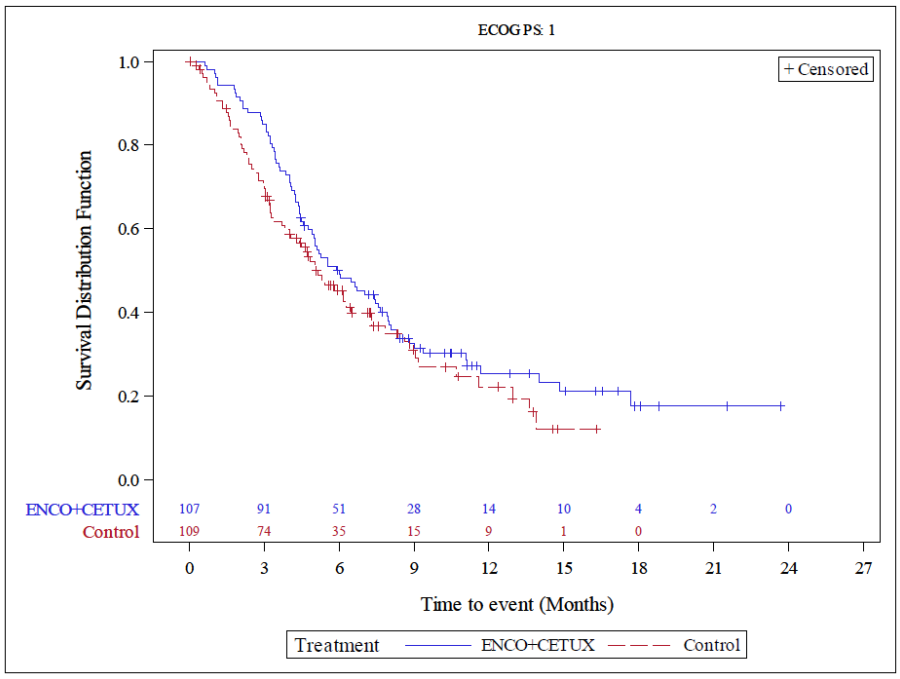


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für das PFS2 wurde im Interaktionstest in Bezug auf den ECOG-PS statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0219). In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,60]; p<0,0001), welcher in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,79 [0,57; 1,10]; p=0,1628) nicht besteht.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
TFST					
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionstests: 0,0396)					
0	84/113 (74,3)	7,3 [5,9; 8,8]	96/112 (85,7)	2,9 [2,4; 4,0]	**0,50 [0,37; 0,67]; <0,0001**
1	98/107 (91,6)	4,4 [3,9; 5,0]	99/109 (90,8)	3,1 [2,1; 3,7]	**0,75 [0,57; 0,99]; 0,0452**
TSST					
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionstests: 0,0157)					
0	59/113 (52,2)	13,7 [9,4; 17,4]	86/112 (76,8)	5,6 [4,7; 6,5]	**0,43 [0,31; 0,60]; <0,0001**
1	83/107 (77,6)	6,0 [4,8; 8,0]	89/109 (81,7)	4,8 [4,0; 5,6]	0,76 [0,57; 1,03]; 0,0758

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

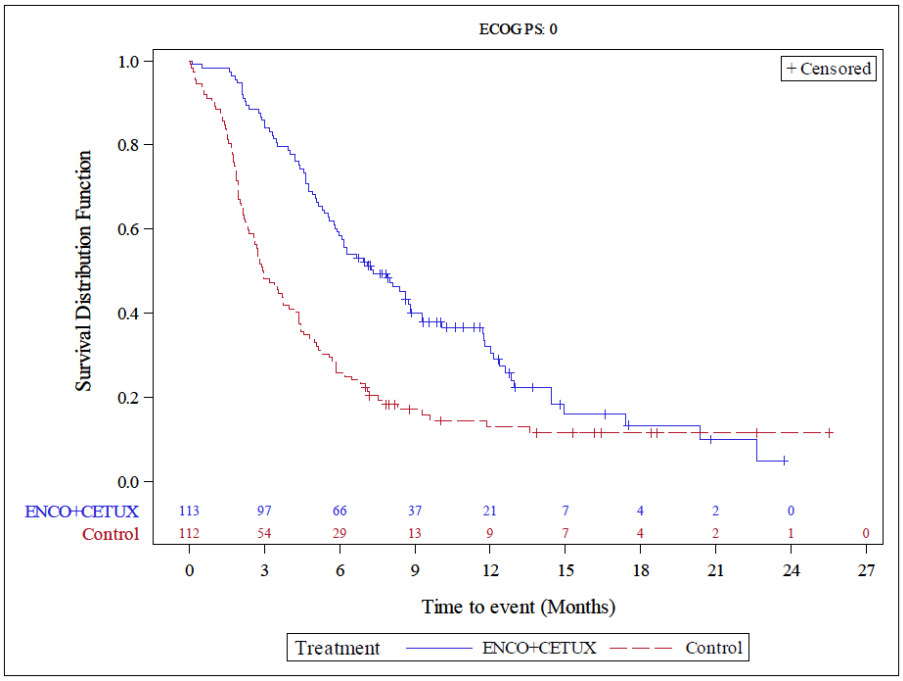


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

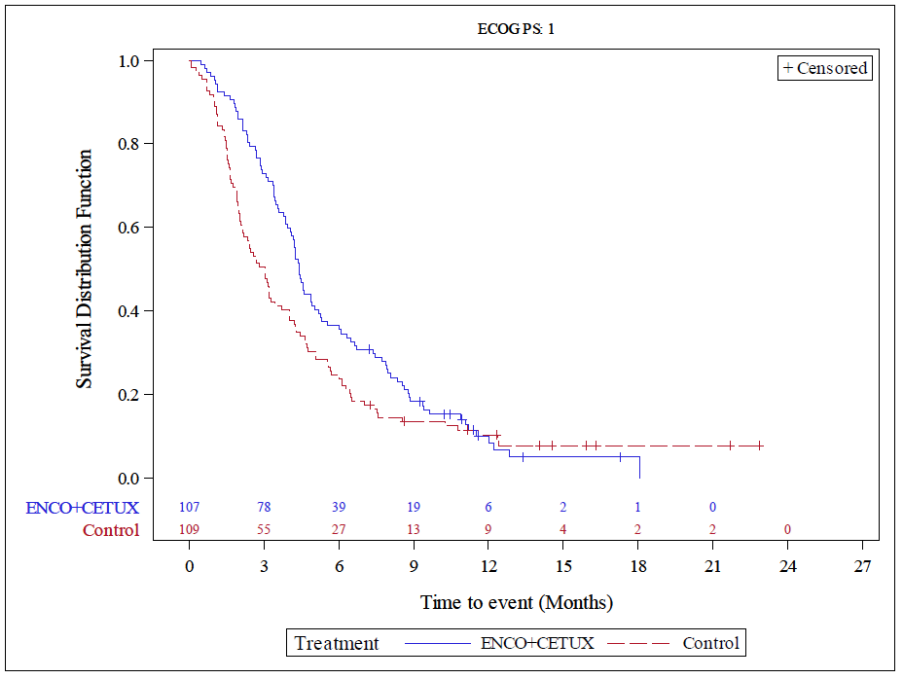


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

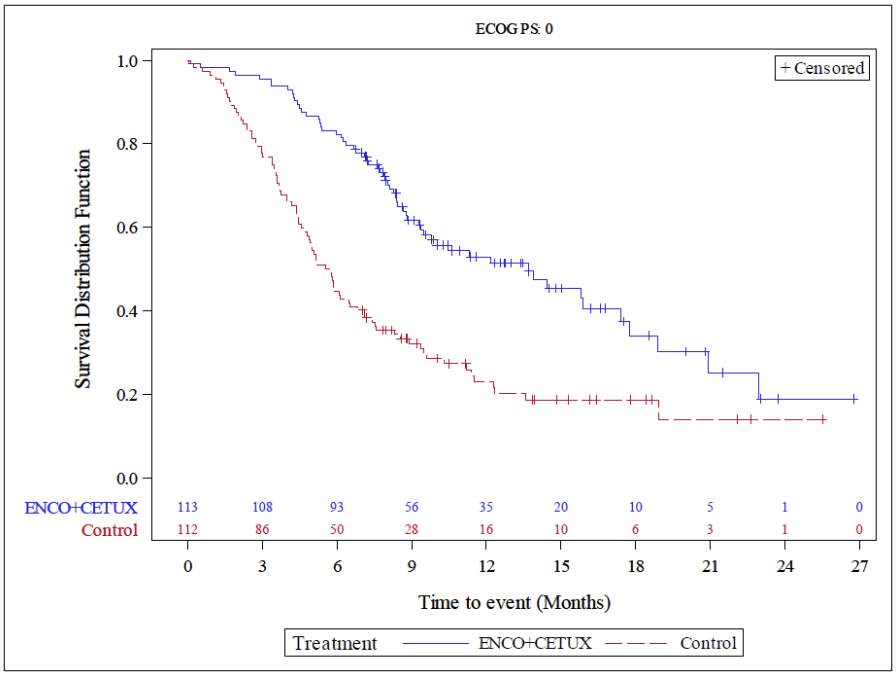


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

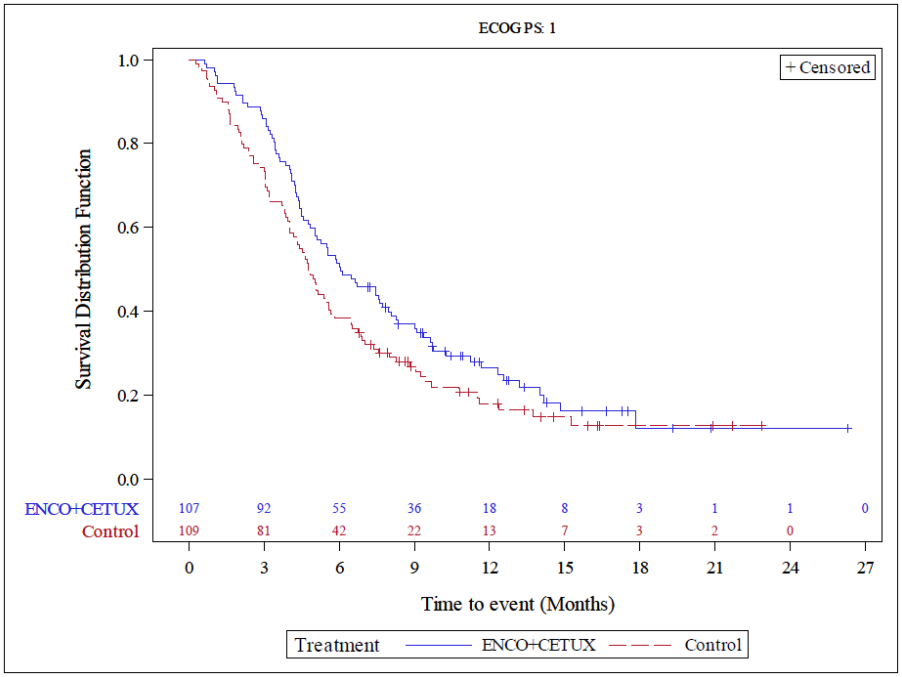


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die **TFST** wurde im Interaktionstest in Bezug auf den ECOG-PS statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0396). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,50 [0,37; 0,67]; p<0,0001) als auch in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,99]; p=0,0452) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

Für die **TSST** wurde im Interaktionstest in Bezug auf den ECOG-PS statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0157). In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,43 [0,31; 0,60]; p<0,0001), welcher in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,76 [0,57; 1,03]; p=0,0758) nicht besteht.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[a]**
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0311)					
Nein	35/86 (40,7)	10,8 [6,9; 16,1]	29/93 (31,2)	8,1 [3,8; NE]	0,64 [0,39; 1,07]; 0,0840
Ja	49/134 (36,6)	7,6 [4,8; 11,6]	53/128 (41,4)	1,9 [1,2; 4,4]	**0,33 [0,21; 0,49]; <0,0001**
EQ-5D VAS (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0376)					
Nein	35/86 (40,7)	10,8 [6,9; 16,1]	29/93 (31,2)	8,1 [3,8; NE]	0,64 [0,39; 1,06]; 0,0837
Ja	49/134 (36,6)	7,6 [4,8; 11,6]	52/128 (40,6)	1,9 [1,3; 4,7]	**0,33 [0,22; 0,51]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

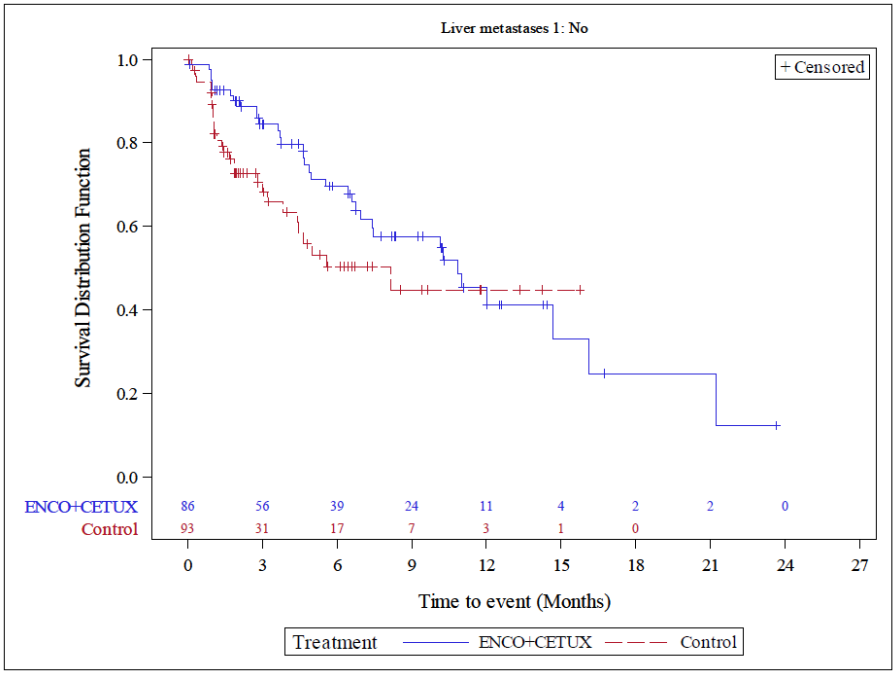


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

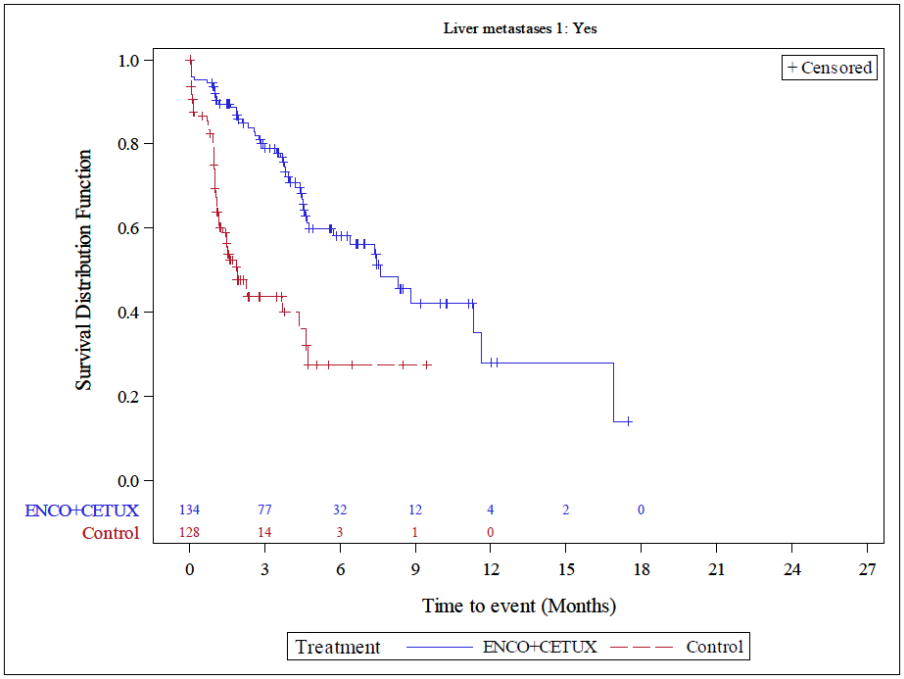


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

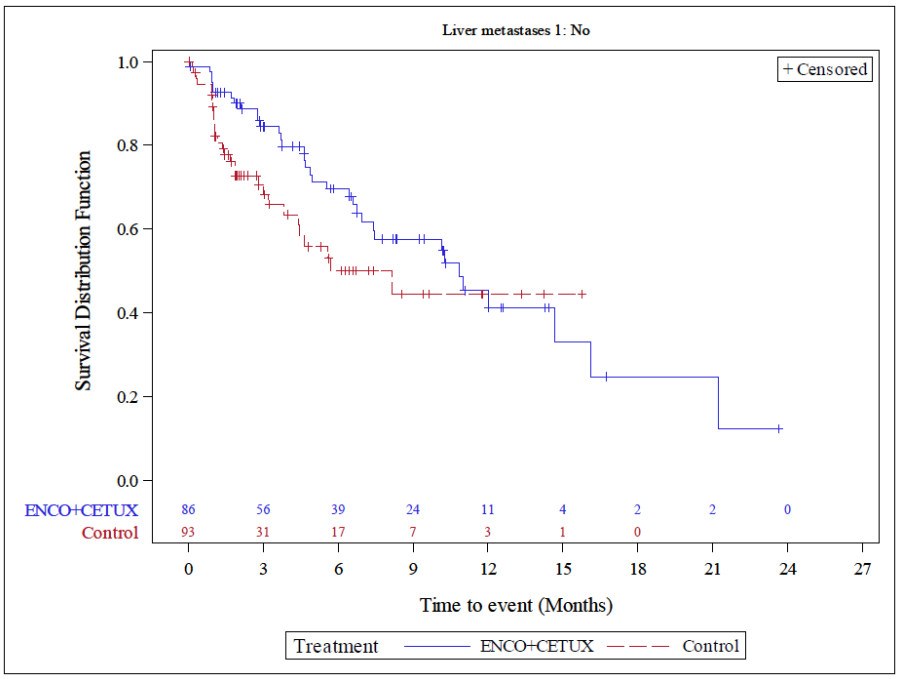


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

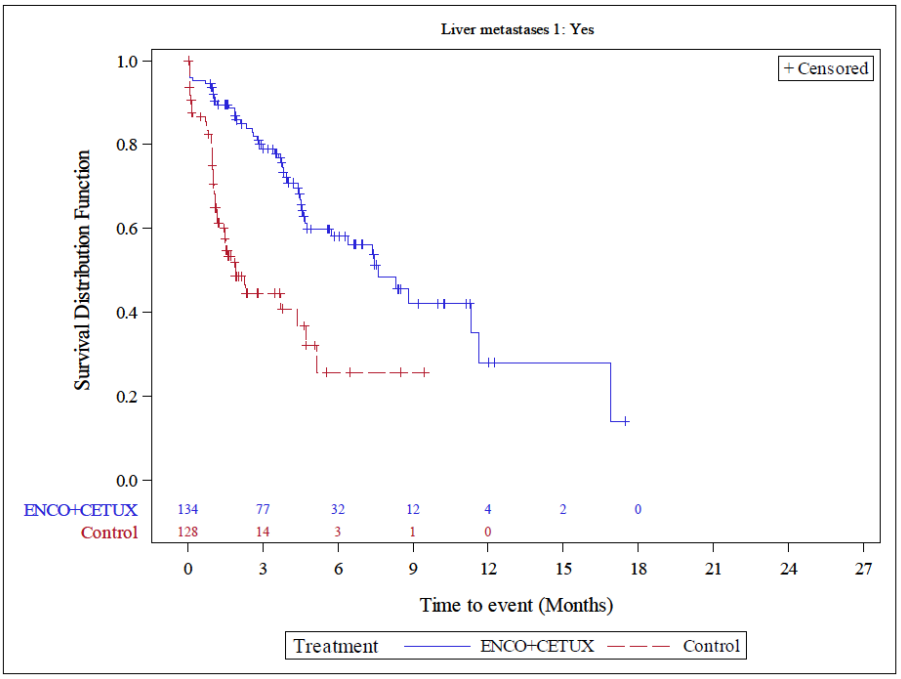


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0311). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,33 [0,21; 0,49]; p<0,0001), welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,64 [0,39; 1,07]; p=0,0840) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0376). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,33 [0,22; 0,51]; p<0,0001), welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,64 [0,39; 1,06]; p=0,0837) nicht besteht.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGIC

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für PGIC (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**	**Kontrolle**	**Behandlungs-unterschied[a]**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert** **RR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
PGIC (Zyklus 2 Tag 1, Patienten mit Verbesserung)			
Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,0457)			
Nordamerika	16/24 (66,7)	7/12 (58,3)	1,43 [0,34; 5,95]; 0,6243 1,14 [0,66; 1,99]; 0,6376 8,33 [-25,34; 42,00]; 0,6276
Europa	76/115 (66,1)	27/74 (36,5)	**3,39 [1,84; 6,25]; <0,0001** 1,81 [1,30; 2,51]; 0,0004 29,60 [15,63; 43,57]; <0,0001
Rest der Welt	26/44 (59,1)	24/39 (61,5)	0,90 [0,37; 2,18]; 0,8201 0,96 [0,68; 1,36]; 0,8199 -2,45 [-23,52; 18,63]; 0,8199

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

a: 95%-KI und p-Werte für OR basieren auf einem nicht stratifizierten logistischen Regressionsmodell, 95%-KI und p-Werte für RR und RD basieren auf einer Normalapproximation (Wald).

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den PGIC wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Region festgestellt (p=0,0457). In der Subgruppe der Patienten aus Europa (OR [95%-KI]: 3,39 [1,84; 6,25]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika (OR [95%-KI]: 1,43 [0,34; 5,95]; p=0,6243) und in der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt (OR [95%-KI]: 0,90 [0,37; 2,18]; p=0,8201) nicht besteht.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Fatigue (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0285)					
Nein	36/86 (41,9)	12,5 [5,7; 14,7]	35/93 (37,6)	5,7 [3,0; 6,7]	**0,61 [0,38; 0,99]; 0,0403**
Ja	54/134 (40,3)	7,4 [4,6; 10,0]	62/128 (48,4)	1,5 [1,1; 1,9]	**0,30 [0,20; 0,44]; <0,0001**
Schmerz (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0008)					
Nein	40/86 (46,5)	8,3 [6,4; 12,0]	25/93 (26,9)	6,7 [5,0; NE]	0,90 [0,54; 1,50]; 0,6829
Ja	50/134 (37,3)	7,6 [5,8; 10,3]	54/128 (42,2)	2,0 [1,2; 3,7]	**0,31 [0,20; 0,46]; <0,0001**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Übelkeit und Erbrechen (MID 10 Punkte)					
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0420)					
>ULN	22/79 (27,8)	7,8 [4,6; NE]	21/90 (23,3)	NE [2,8; NE]	0,72 [0,39; 1,32]; 0,2862
≤ULN	28/139 (20,1)	14,7 [11,3; NE]	33/126 (26,2)	NE [4,8; NE]	**0,33 [0,20; 0,56]; <0,0001**
Tumorlokalisation (p-Wert des Interaktionstests: 0,0192)					
Links	12/83 (14,5)	NE [NE; NE]	20/68 (29,4)	8,5 [3,7; NE]	**0,25 [0,12; 0,52]; <0,0001**
Rechts	34/110 (30,9)	11,3 [8,3; 14,7]	26/119 (21,8)	NE [4,7; NE]	0,67 [0,39; 1,13]; 0,1317
Links und rechts	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8)	2,8 [1,0; NE]	**0,14 [0,02; 1,17]; 0,0353**
Schlaflosigkeit (MID 10 Punkte)					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0105)					
Männlich	35/114 (30,7)	11,3 [5,7; NE]	11/94 (11,7)	NE [6,3; NE]	1,46 [0,73; 2,91]; 0,2814
Weiblich	35/106 (33,0)	12,0 [7,0; NE]	38/127 (29,9)	5,1 [2,9; NE]	**0,51 [0,32; 0,82]; 0,0047**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0075)					
Nein	34/86 (39,5)	11,9 [5,6; NE]	18/93 (19,4)	NE [5,7; NE]	1,28 [0,72; 2,28]; 0,4081
Ja	36/134 (26,9)	10,3 [6,7; NE]	31/128 (24,2)	6,7 [2,5; NE]	**0,41 [0,24; 0,68]; 0,0005**
Appetitlosigkeit (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0042)					
Nein	27/86 (31,4)	14,3 [9,2; NE]	25/93 (26,9)	9,6 [4,8; 15,8]	0,59 [0,33; 1,03]; 0,0585
Ja	29/134 (21,6)	11,3 [10,3; NE]	46/128 (35,9)	2,8 [1,9; 3,8]	**0,19 [0,12; 0,32]; <0,0001**
Obstipation (MID 10 Punkte)					
Abstammung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0114)					
Kaukasisch	33/183 (18,0)	14,8 [14,5; NE]	26/172 (15,1)	NE [7,2; NE]	**0,56 [0,33; 0,96]; 0,0332**
Nicht kaukasisch	1/29 (3,4)	NE [NE; NE]	15/42 (35,7)	3,7 [1,1; NE]	**0,04 [0,01; 0,34]; <0,0001**
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0166)					
<65 Jahre	16/137 (11,7)	NE [14,5; NE]	35/149 (23,5)	7,2 [4,7; NE]	**0,24 [0,13; 0,44]; <0,0001**
≥65 Jahre	18/83 (21,7)	14,8 [12,0; NE]	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	0,83 [0,36; 1,91]; 0,6667

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Diarrhoe (MID 10 Punkte)					
Abstammung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0425)					
Kaukasisch	29/183 (15,8)	NE [11,1; NE]	39/172 (22,7)	6,7 [4,7; NE]	**0,27 [0,16; 0,45]; <0,0001**
Nicht kaukasisch	2/29 (6,9)	NE [NE; NE]	17/42 (40,5)	3,7 [1,1; 4,6]	**0,06 [0,01; 0,29]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ULN: Obere Grenze des Normbereichs

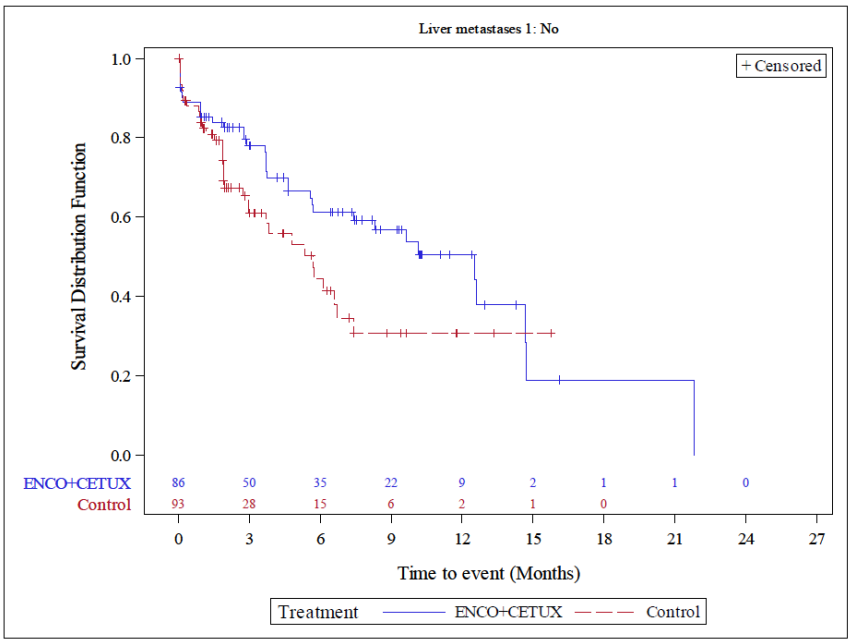


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

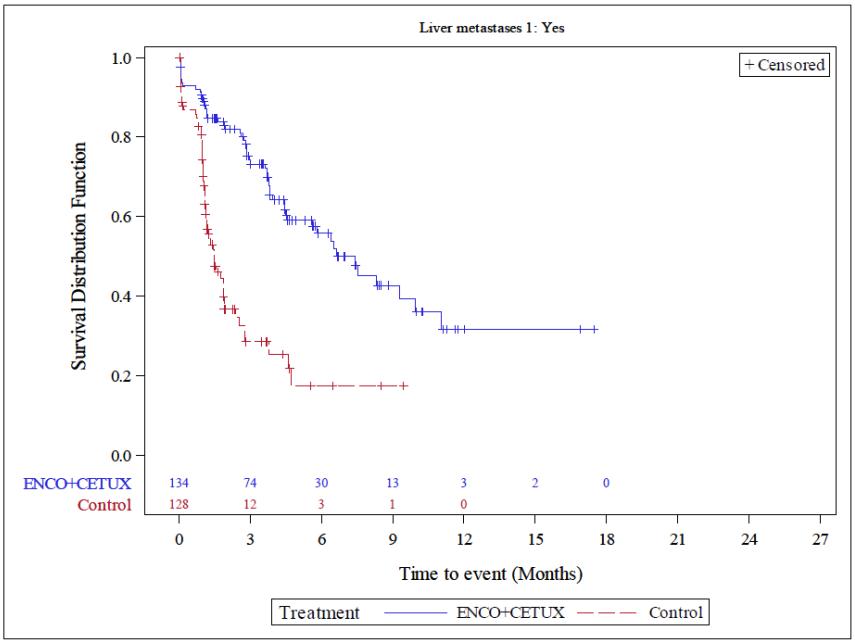


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

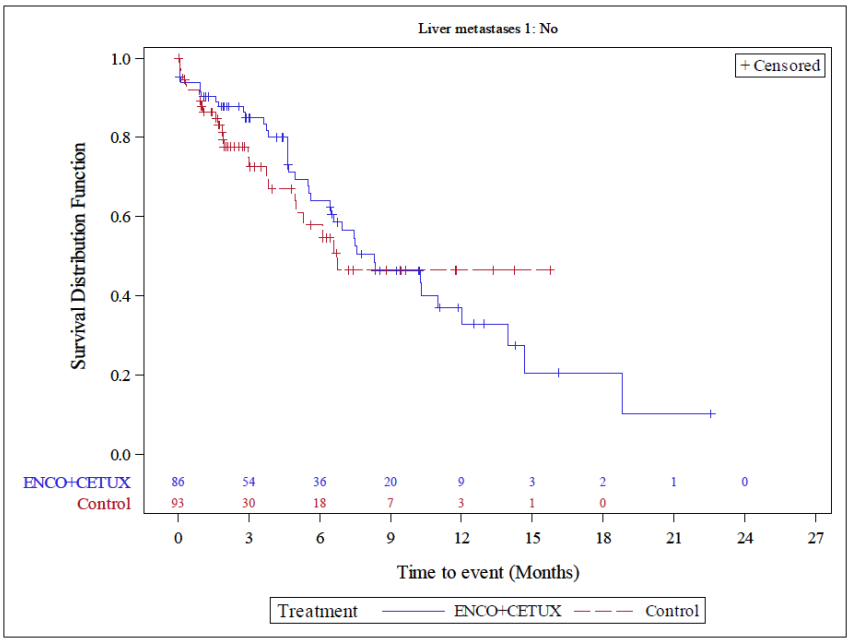


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

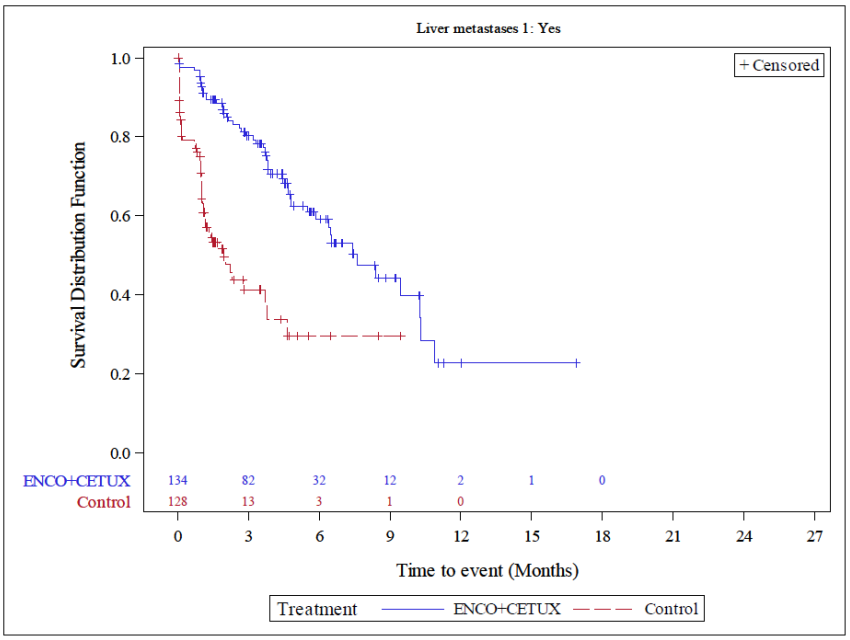


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

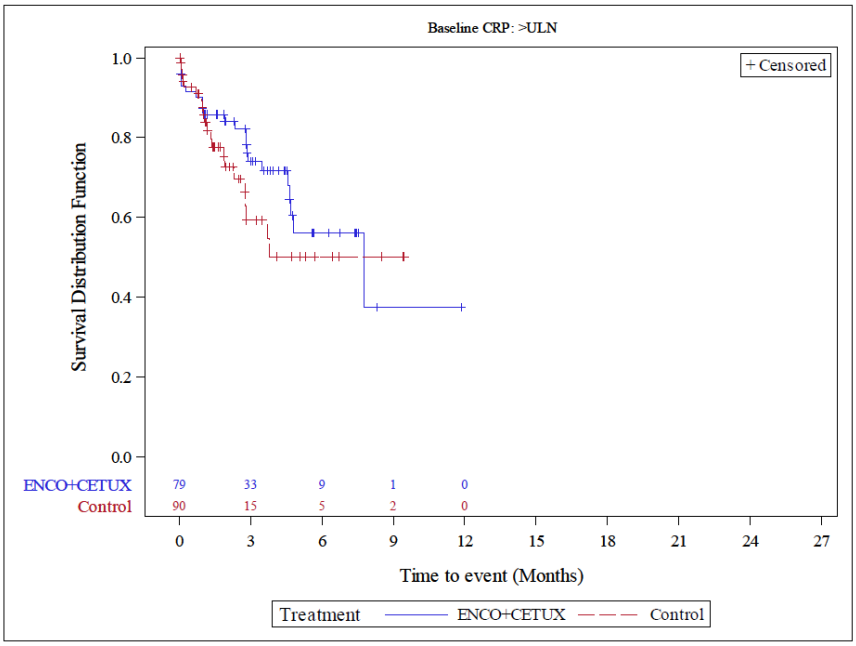


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

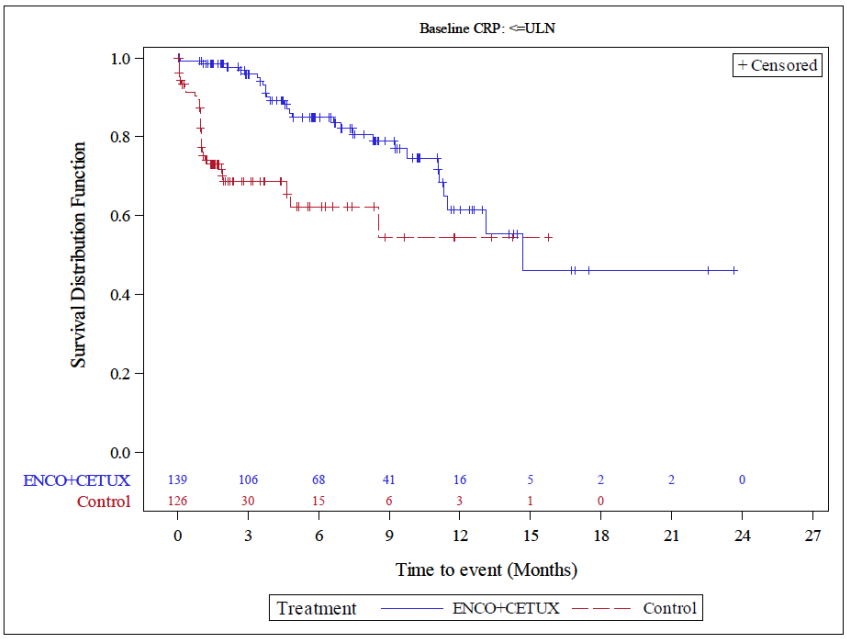


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

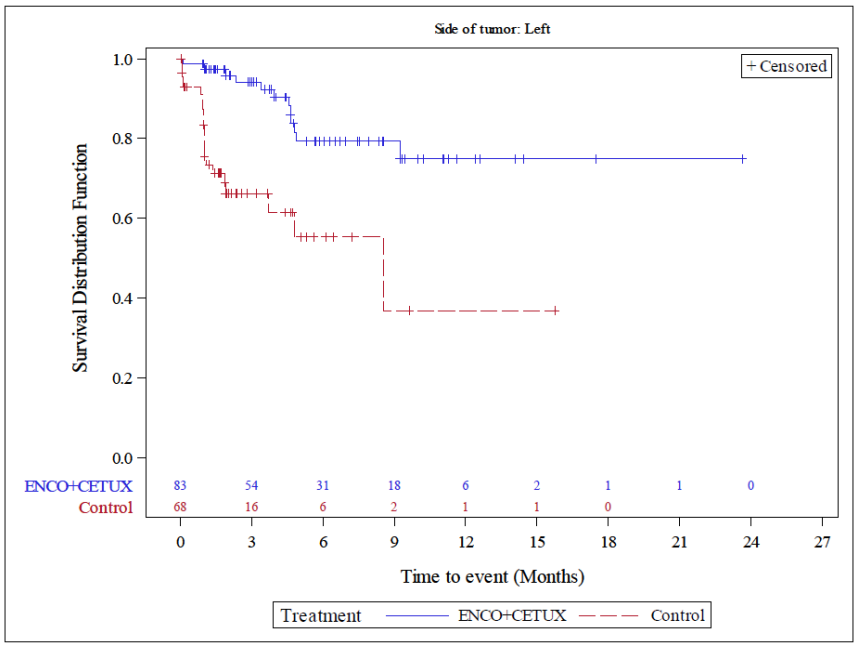


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Tumorlokalisation links – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

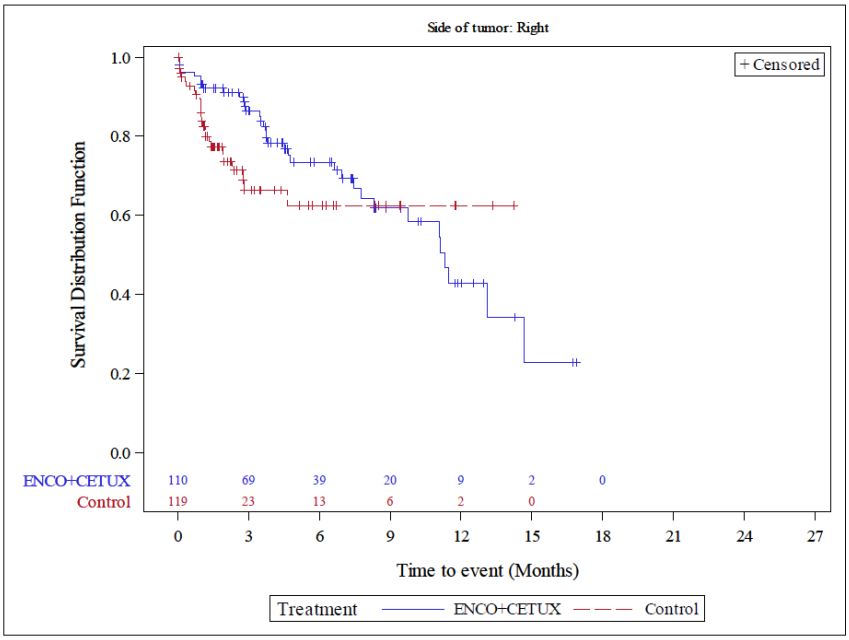


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Tumorlokalisation rechts – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

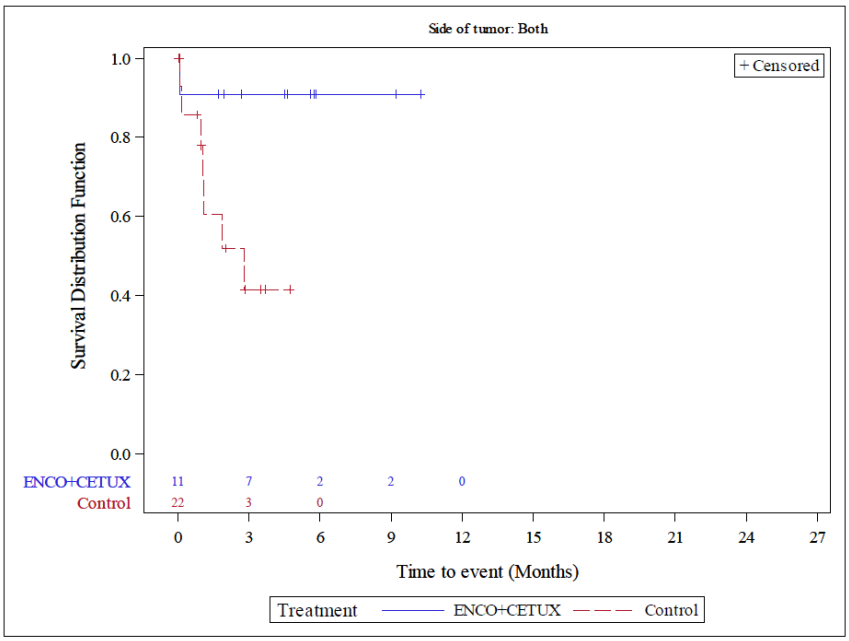


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Tumorlokalisation links und rechts – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

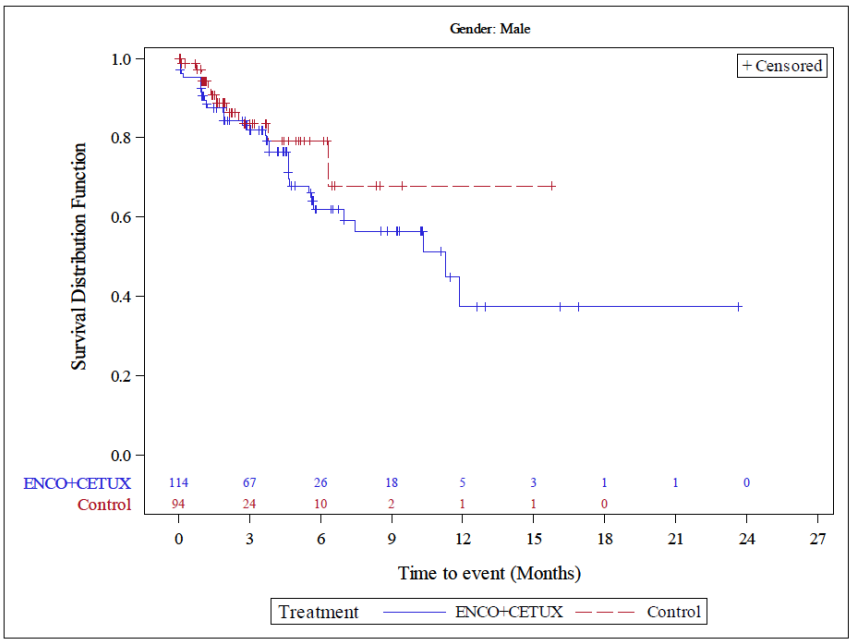


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

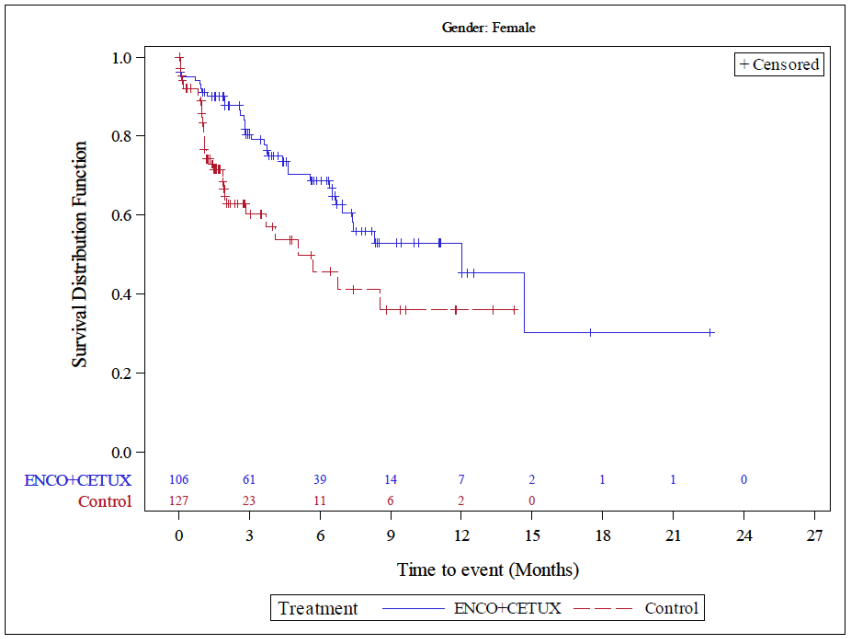


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

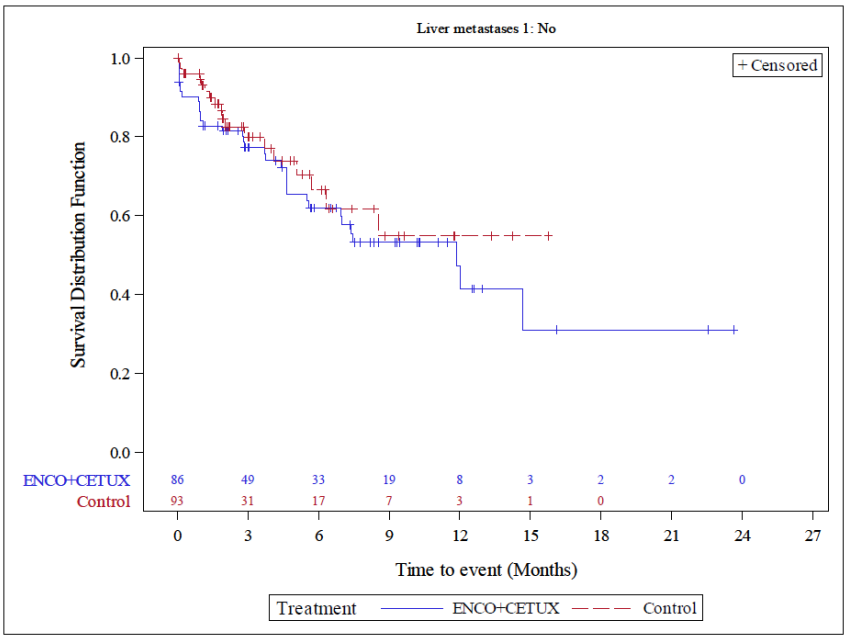


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

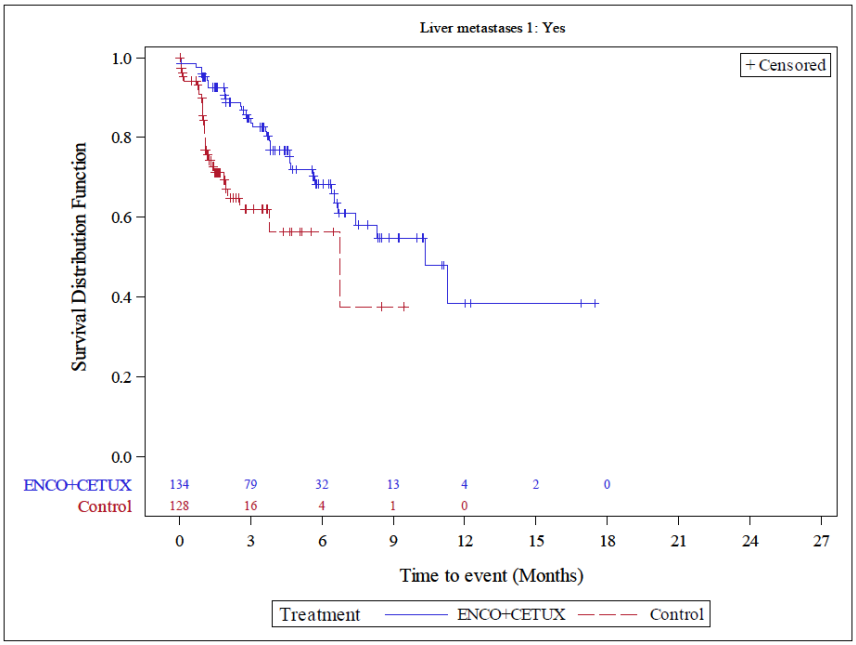


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

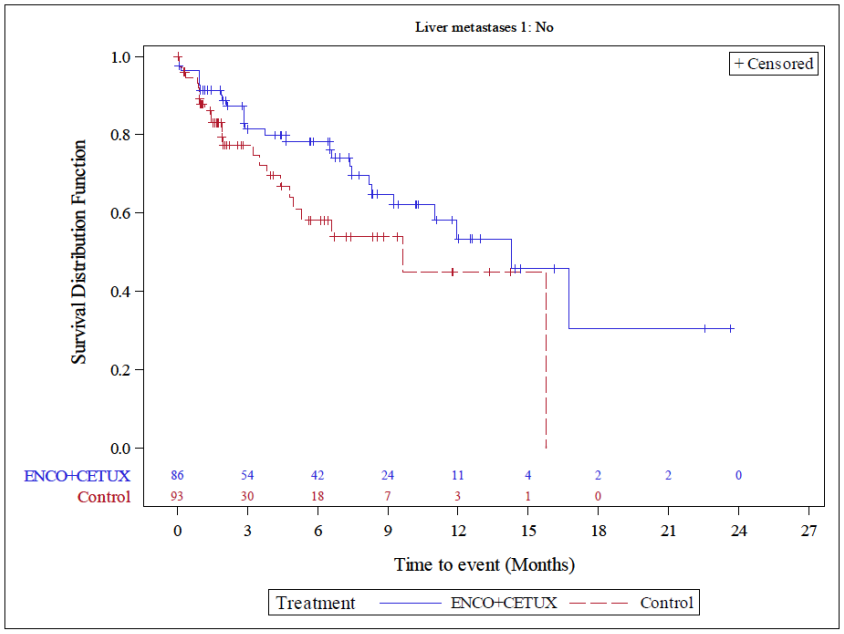


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

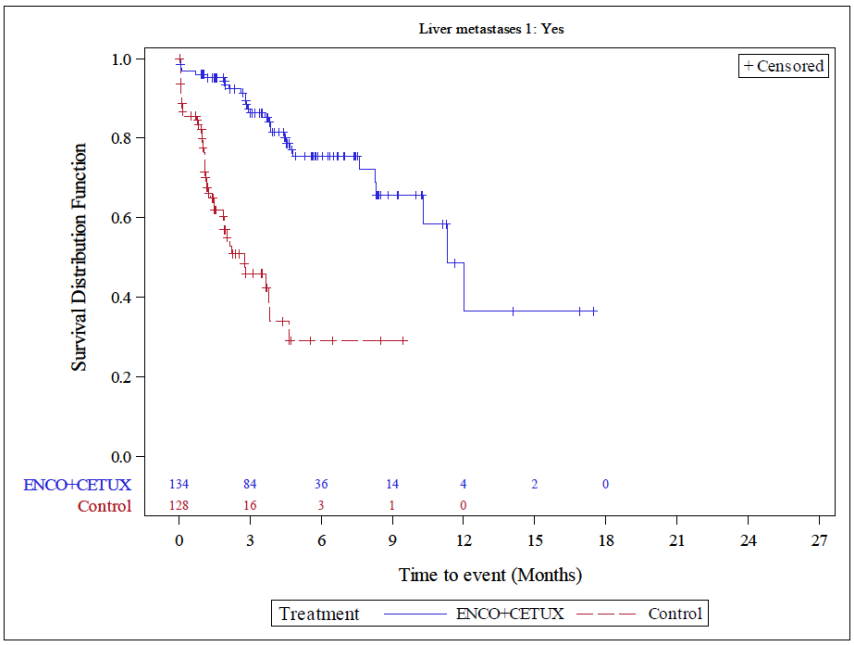


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

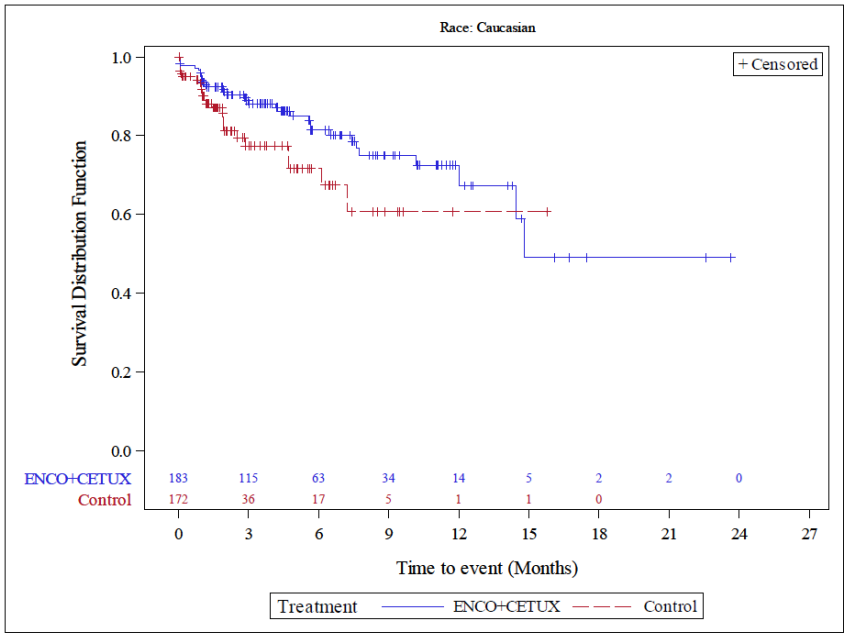


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

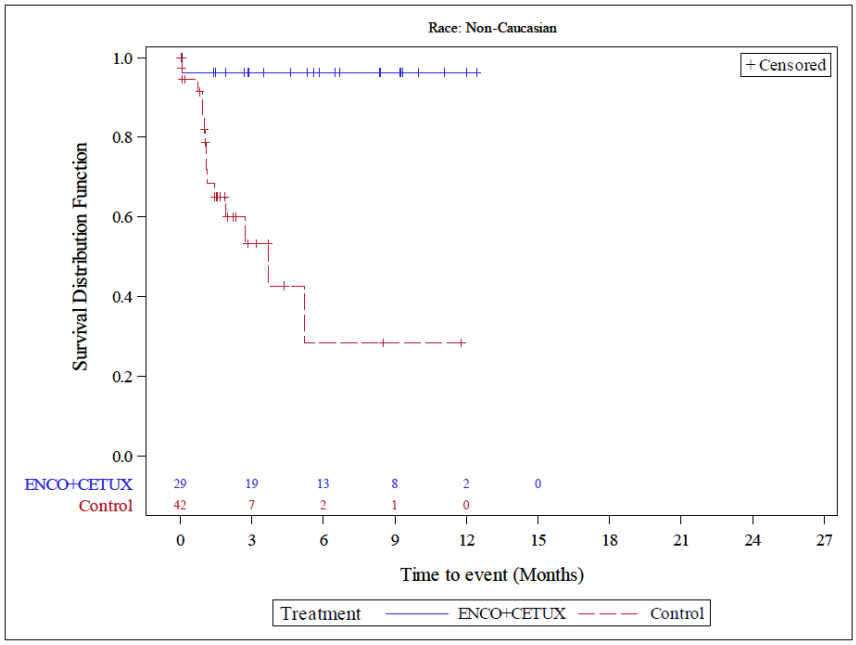


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung nicht kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

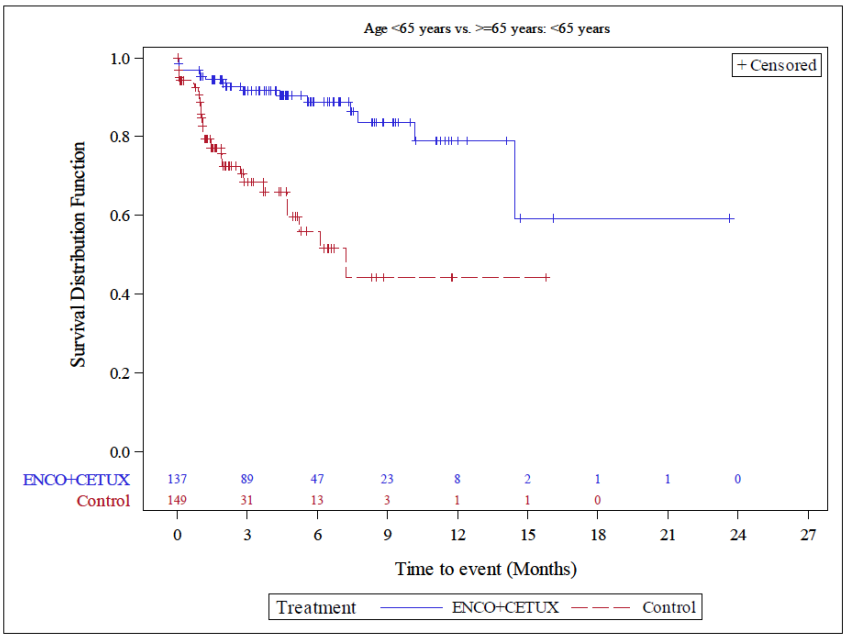


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

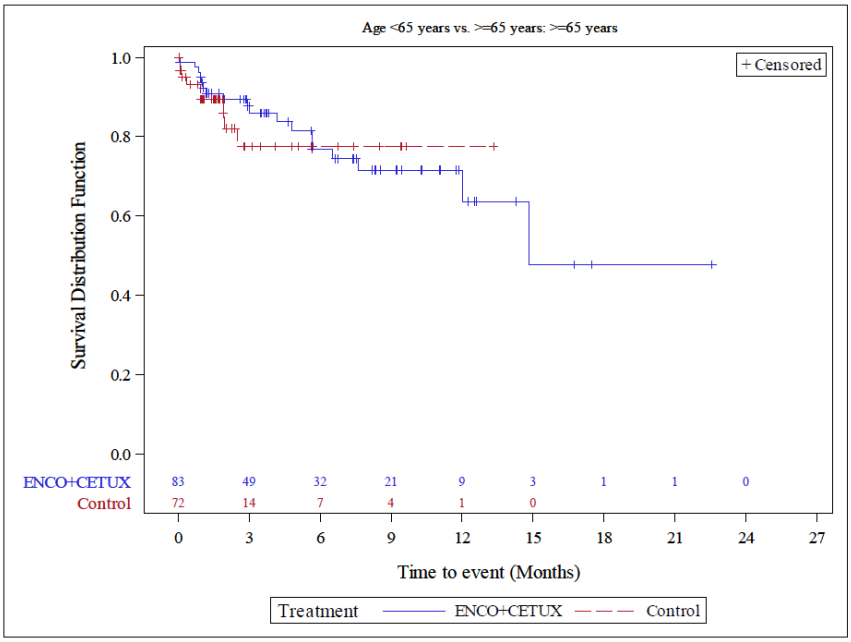


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

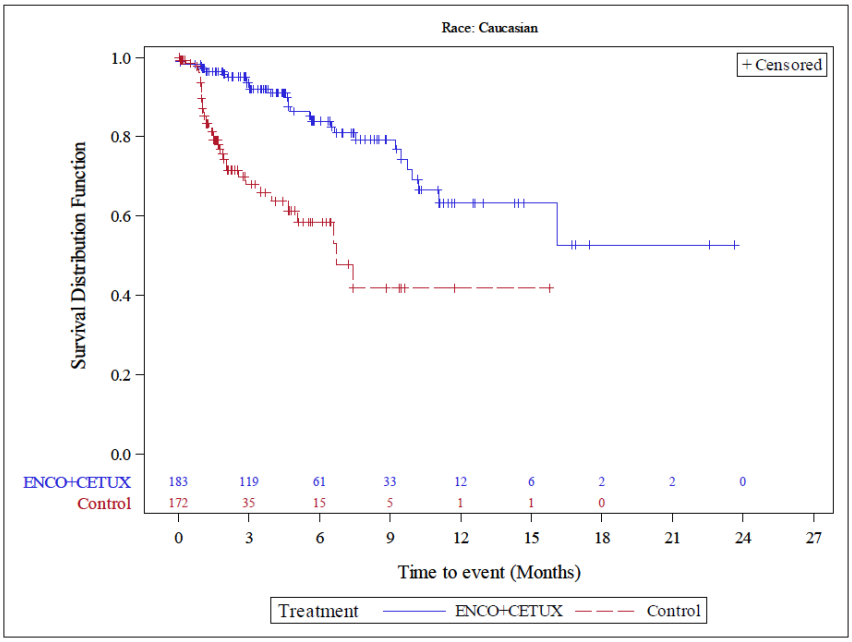


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

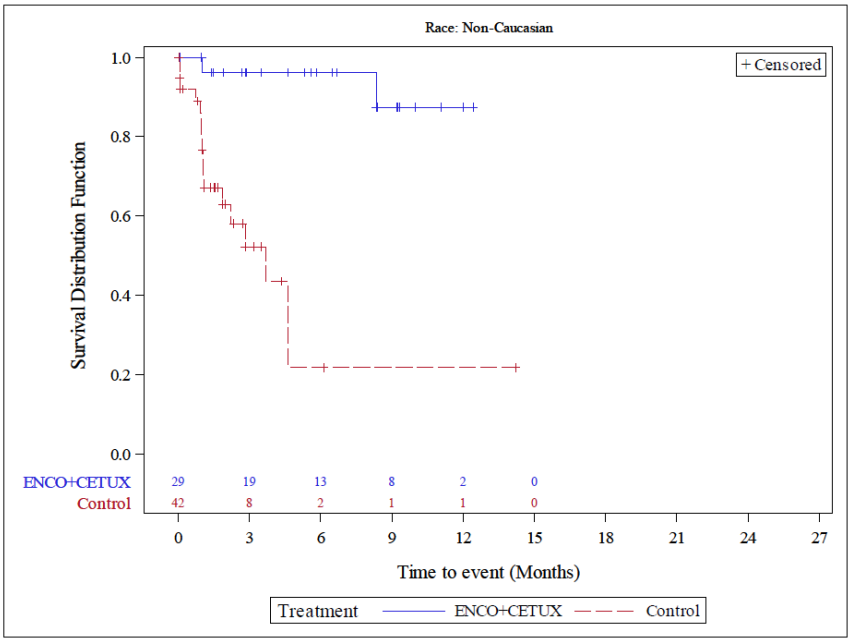


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Abstammung nicht kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0285). Sowohl in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,99]; p=0,0403) als auch in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,30 [0,20; 0,44]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Symptomskala Schmerz (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0008). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,31 [0,20; 0,46]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,90 [0,54; 1,50]; p=0,6829) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf den CRP statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0420). In der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,33 [0,20; 0,56]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,72 [0,39; 1,32]; p=0,2862) nicht

besteht. Im Interaktionstest wurde zudem in Bezug auf die Tumorlokalisation statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0192). In der Subgruppe der Patienten mit Tumorlokalisation links ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,25 [0,12; 0,52]; <0,0001) und in der Subgruppe der Patienten mit Tumorlokalisation links und rechts ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,14 [0,02; 1,17]; p=0,0353) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit Tumorlokalisation rechts ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,67 [0,39; 1,13]; p=0,1317) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf das Geschlecht statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0105). In der Subgruppe der weiblichen Patienten ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,51 [0,32; 0,82]; p=0,0047) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der männlichen Patienten ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,46 [0,73; 2,91]; p=0,2814) nicht besteht. Im Interaktionstest wurde zudem in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0075). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,68]; p=0,0005) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,28 [0,72; 2,28]; p=0,4081) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des Symptoms Appetitlosigkeit (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0042). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,19 [0,12; 0,32]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,59 [0,33; 1,03]; p=0,0585) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des Symptoms Obstipation (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Abstammung statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0114). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit nicht kaukasischer Abstammung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,34]; p<0,0001) als auch in der Subgruppe der Patienten mit kaukasischer Abstammung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,56 [0,33; 0,96]; p=0,0332) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX. Im Interaktionstest wurde zudem in Bezug auf das Alter statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0166). In der Subgruppe der Patienten <65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,24 [0,13; 0,44]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,83 [0,36; 1,91]; p=0,6667) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des Symptoms Diarrhoe (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Abstammung statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0425). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit nicht kaukasischer Abstammung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,29]; p<0,0001) als auch in der Subgruppe der Patienten mit kaukasischer Abstammung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,27 [0,16; 0,45]; p<0,0001)

zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Globaler Gesundheitsstatus (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0088)					
Nein	32/86 (37,2)	11,9 [7,4; 16,1]	24/93 (25,8)	NE [4,8; NE]	0,65 [0,37; 1,12]; 0,1173
Ja	49/134 (36,6)	7,5 [6,6; 11,1]	54/128 (42,2)	1,9 [1,2; 3,1]	**0,26 [0,17; 0,39]; <0,0001**
Körperliche Funktion (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0049)					
Nein	32/86 (37,2)	11,8 [9,0; 16,1]	27/93 (29,0)	6,4 [4,4; 15,8]	0,63 [0,37; 1,07]; 0,0814
Ja	47/134 (35,1)	8,3 [6,2; 11,1]	60/128 (46,9)	1,9 [1,3; 2,2]	**0,26 [0,17; 0,40]; <0,0001**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Rollenfunktion (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0264)					
Nein	33/86 (38,4)	12,5 [8,5; 17,5]	29/93 (31,2)	6,7 [3,7; NE]	0,63 [0,37; 1,05]; 0,0724
Ja	54/134 (40,3)	7,5 [5,3; 10,0]	60/128 (46,9)	1,6 [1,3; 2,8]	**0,27 [0,18; 0,40]; <0,0001**
Kognitive Funktion (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0075)					
Nein	29/86 (33,7)	11,8 [8,3; NE]	18/93 (19,4)	NE [6,4; NE]	0,93 [0,51; 1,69]; 0,8021
Ja	42/134 (31,3)	10,3 [6,4; 13,9]	44/128 (34,4)	2,9 [1,7; 3,7]	**0,29 [0,18; 0,46]; <0,0001**
Soziale Funktion (MID 10 Punkte)					
Lebermetastasen 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0139)					
Nein	40/86 (46,5)	10,8 [7,5; 14,3]	21/93 (22,6)	6,7 [4,8; NE]	0,92 [0,53; 1,61]; 0,7616
Ja	51/134 (38,1)	6,6 [5,7; 10,3]	51/128 (39,8)	2,0 [1,4; 3,8]	**0,36 [0,24; 0,55]; <0,0001**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.					
a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.					
CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

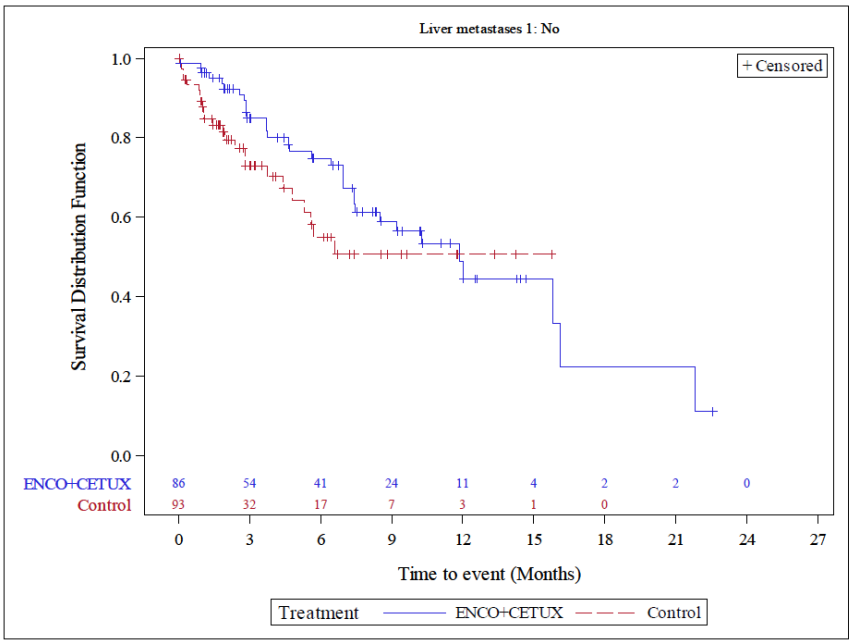


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

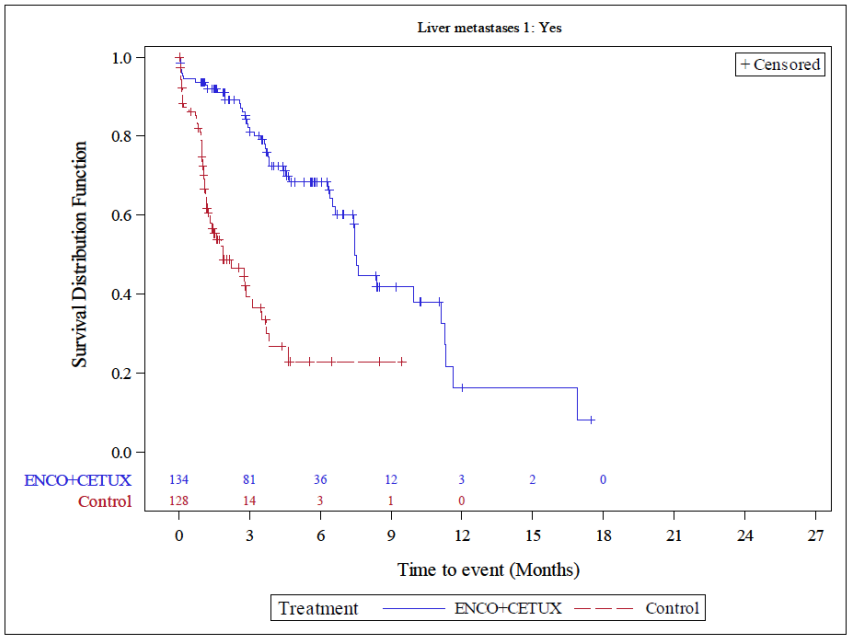


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

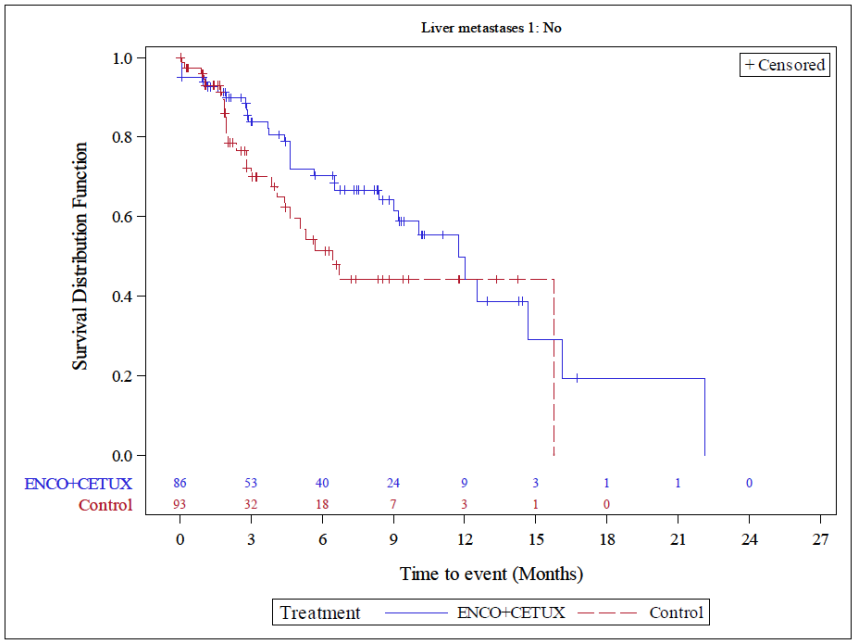


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

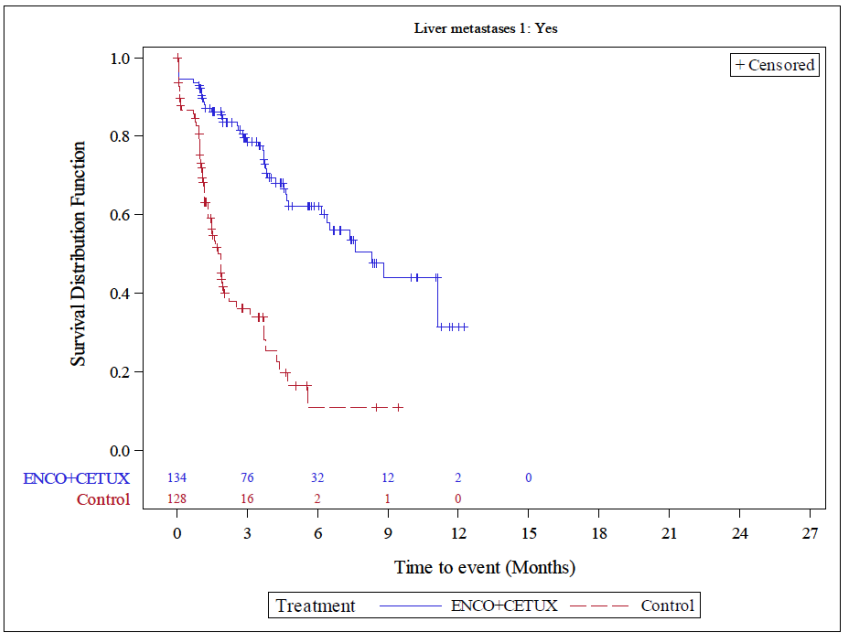


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für die körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

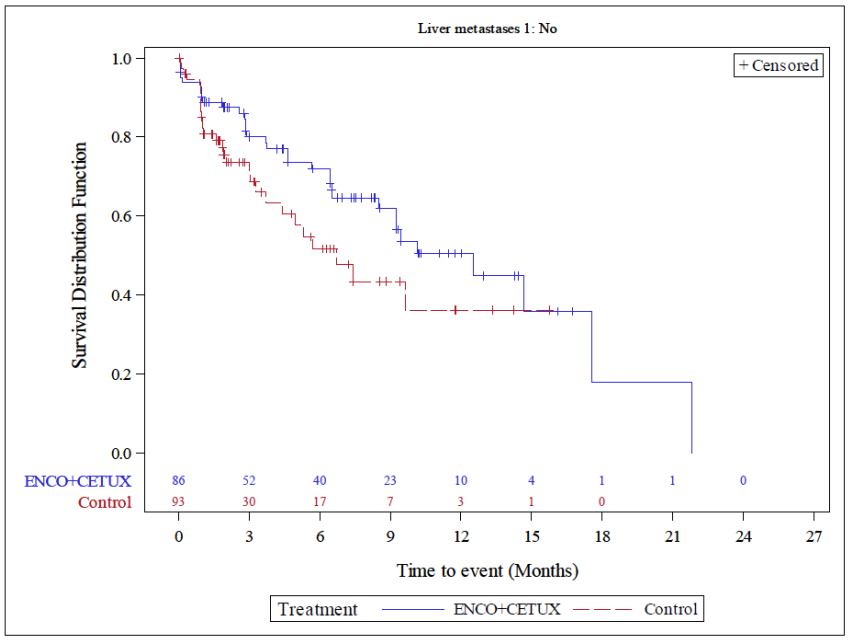


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

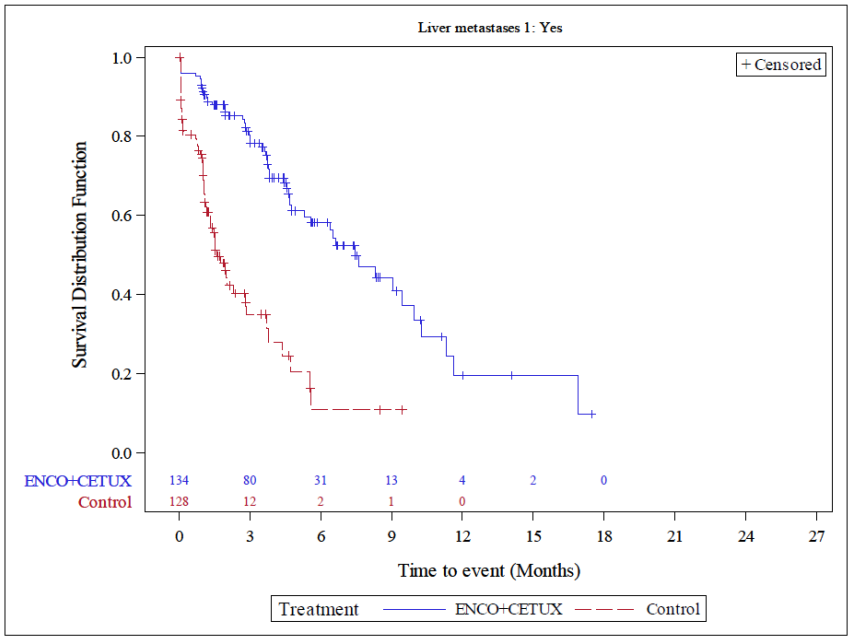


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

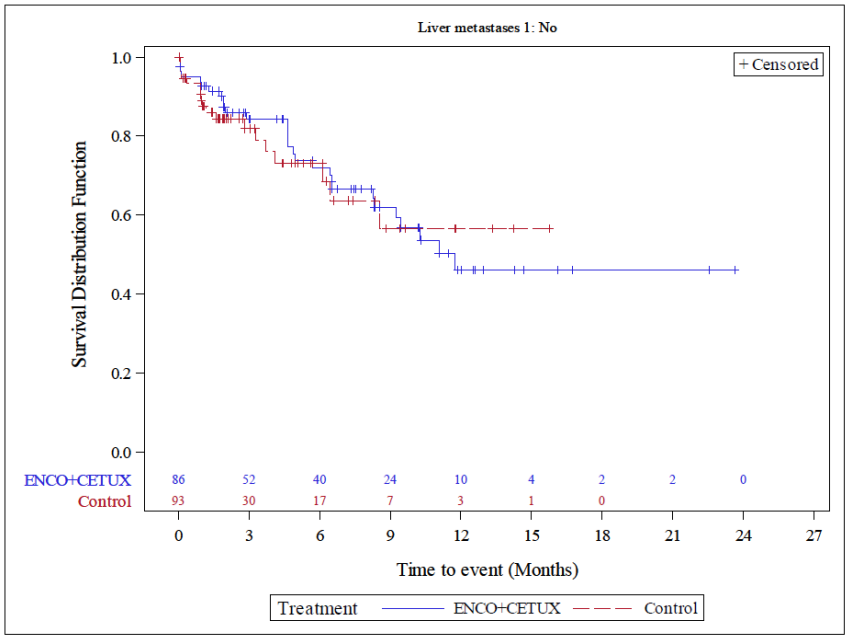


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

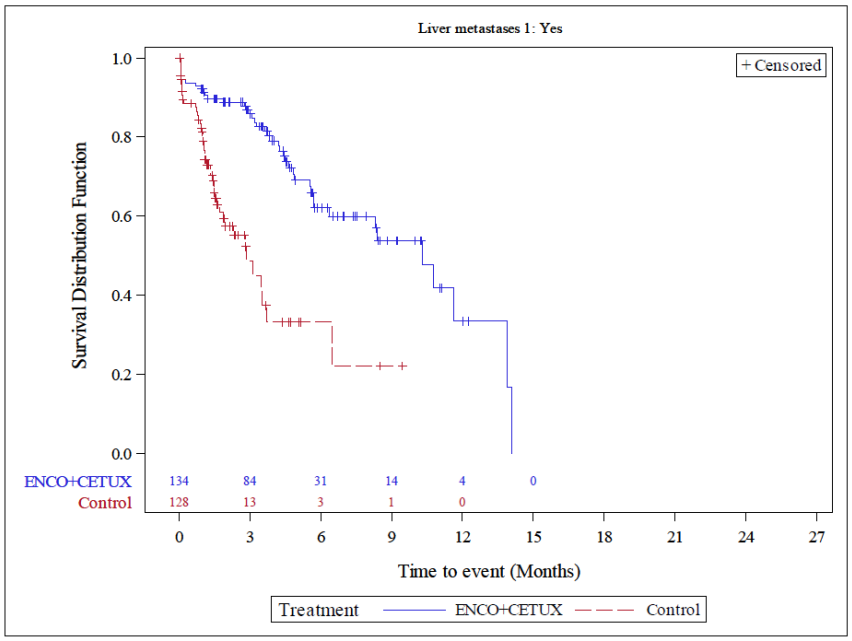


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

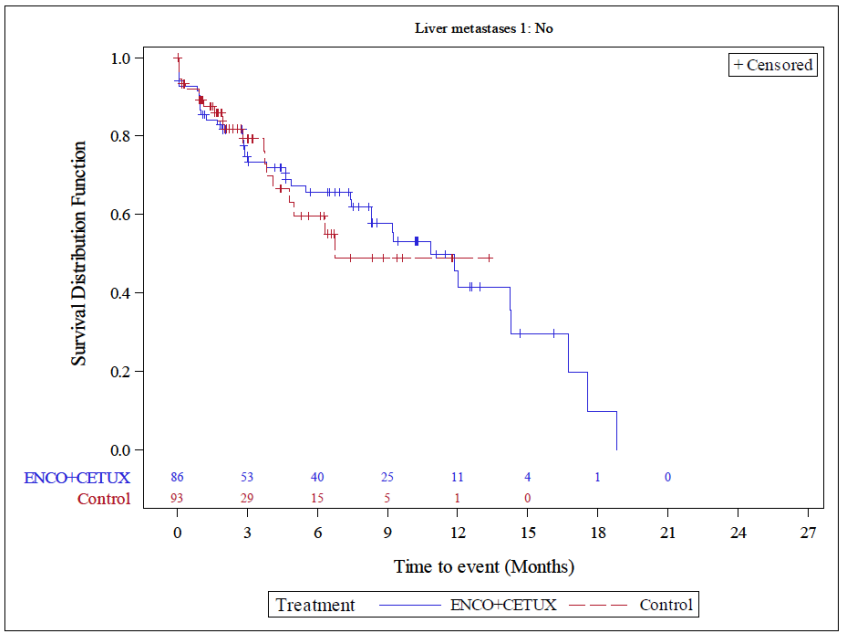


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

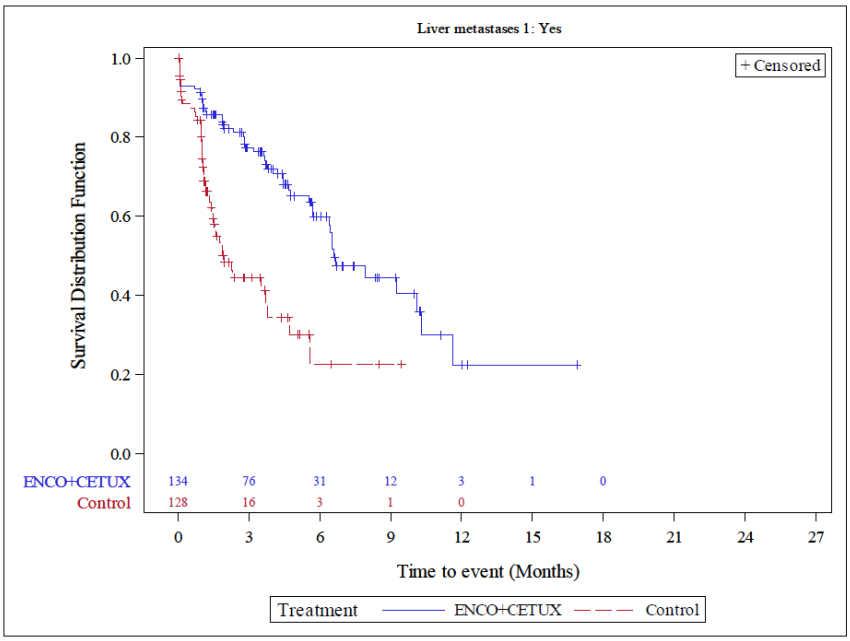


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 10 Punkte) – Subgruppe Lebermetastasen 1 ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0088). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,26 [0,17; 0,39]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,65 [0,37; 1,12]; p=0,1173) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der körperlichen Funktion (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0049). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,26 [0,17; 0,40]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,63 [0,37; 1,07]; p=0,0814) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Rollenfunktion (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0264). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,27 [0,18; 0,40]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,63 [0,37; 1,05]; p=0,0724) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der kognitiven Funktion (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0075). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,29 [0,18; 0,46]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,93 [0,51; 1,69]; p=0,8021) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der sozialen Funktion (MID 10 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf die Lebermetastasen 1 statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0139). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,36 [0,24; 0,55]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,92 [0,53; 1,61]; p=0,7616) nicht besteht.

Die Effektmodifikation nach Lebermetastasen 1 tritt gehäuft für die Symptome und Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 auf. Auch für die EQ-5D VAS zeigte sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Lebermetastasen 1. Der Effekt für die Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen ist dabei jeweils statistisch signifikant, der Effekt für die Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ist in der Regel nicht statistisch signifikant.

Jedoch ist festzustellen, dass die Effekte (bis auf das Symptom Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30) in beiden Subgruppen in dieselbe Richtung zeigen und somit jeweils einen Effekt zugunsten von ENCO/CETUX aufweisen. Für den Fragebogen FACT-C inkl. der zugehörigen Subskalen (Subgruppenanalysen für die Subskalen befinden sich in Anhang 4-H), die Endpunkte zur Mortalität und Sicherheit zeigt sich außerdem keine Häufung der Effektmodifikation für das Merkmal Lebermetastasen 1. Da zudem keine plausible medizinische Rationale für diese Effektmodifikation vorliegt, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-C

Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für FACT-C (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
FACT-C Gesamtscore (MID 8 Punkte)					
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0136)					
>ULN	29/79 (36,7)	5,0 [3,8; 8,3]	31/90 (34,4)	2,9 [1,9; 5,1]	**0,58 [0,35; 0,98]; 0,0389**
≤ULN	57/139 (41,0)	9,8 [8,2; 11,6]	58/126 (46,0)	2,0 [1,2; 4,0]	**0,30 [0,20; 0,44]; <0,0001**
Resektionsstatus des Primärtumors (p-Wert des Interaktionstests: 0,0275)					
Vollständige Resektion	43/123 (35,0)	10,8 [8,2; 16,1]	55/122 (45,1)	1,9 [1,4; 4,0]	**0,29 [0,19; 0,45]; <0,0001**
Keine Resektion/partielle Resektion	43/97 (44,3)	7,5 [5,5; 8,5]	36/99 (36,4)	3,8 [1,9; 9,9]	**0,43 [0,27; 0,69]; 0,0004**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
FACT-G Gesamtscore (MID 7 Punkte)					
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0150)					
>ULN	31/79 (39,2)	5,0 [3,8; 8,3]	30/90 (33,3)	2,9 [1,9; 5,7]	0,62 [0,37; 1,04]; 0,0686
≤ULN	53/139 (38,1)	11,1 [8,3; 14,8]	54/126 (42,9)	2,8 [1,9; 5,5]	**0,32 [0,22; 0,48]; <0,0001**
CCS (MID 2 Punkte)					
Resektionsstatus des Primärtumors (p-Wert des Interaktionstests: 0,0424)					
Vollständige Resektion	40/123 (32,5)	11,6 [8,8; 21,8]	62/122 (50,8)	1,2 [1,0; 1,9]	**0,28 [0,18; 0,42]; <0,0001**
Keine Resektion/partielle Resektion	34/97 (35,1)	7,6 [7,4; 9,8]	37/99 (37,4)	3,8 [1,9; 6,6]	**0,40 [0,24; 0,65]; 0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ULN: Obere Grenze des Normbereichs

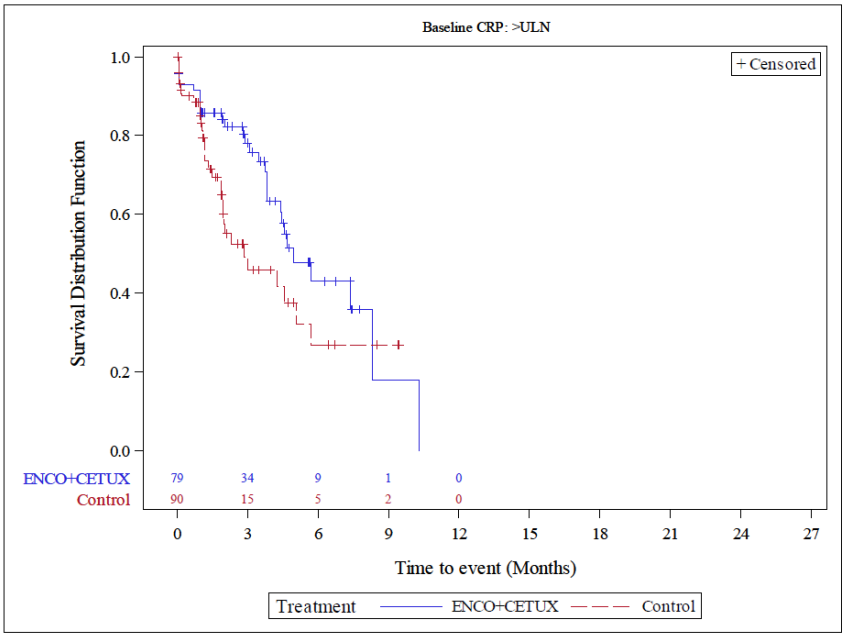


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

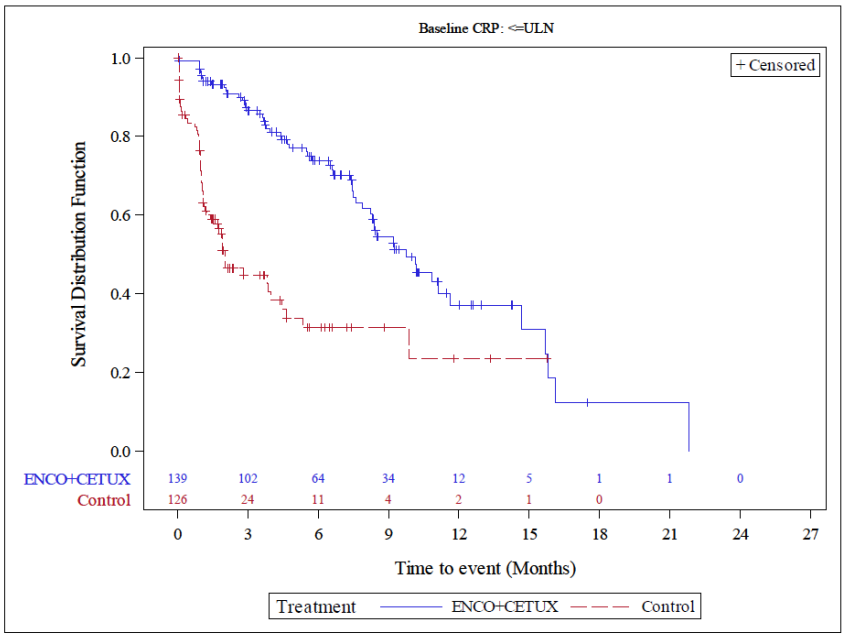


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

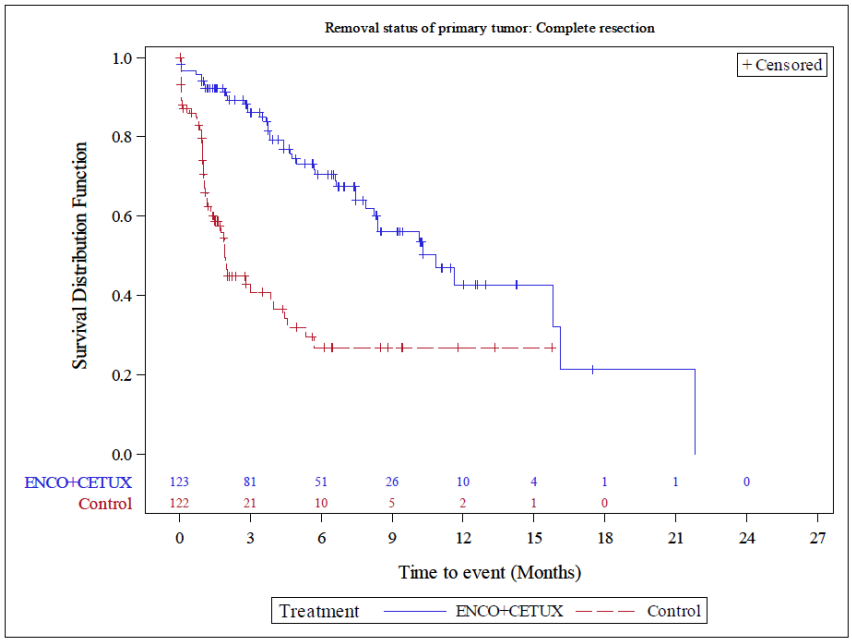


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

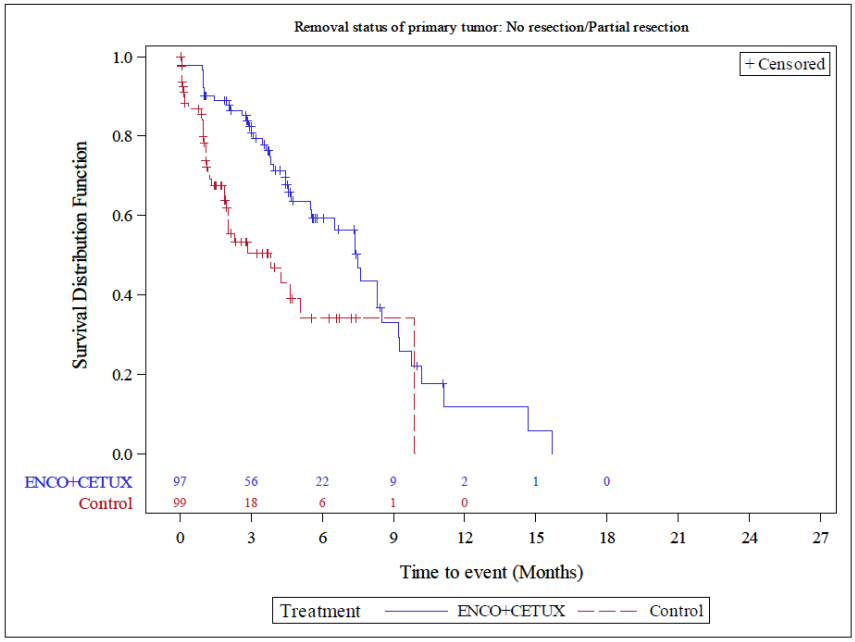


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-C Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 8 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

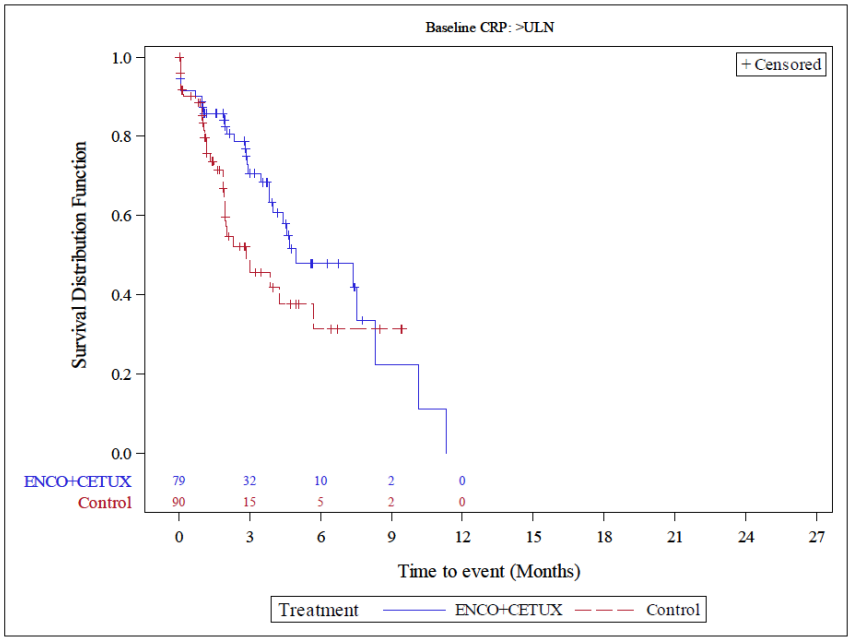


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

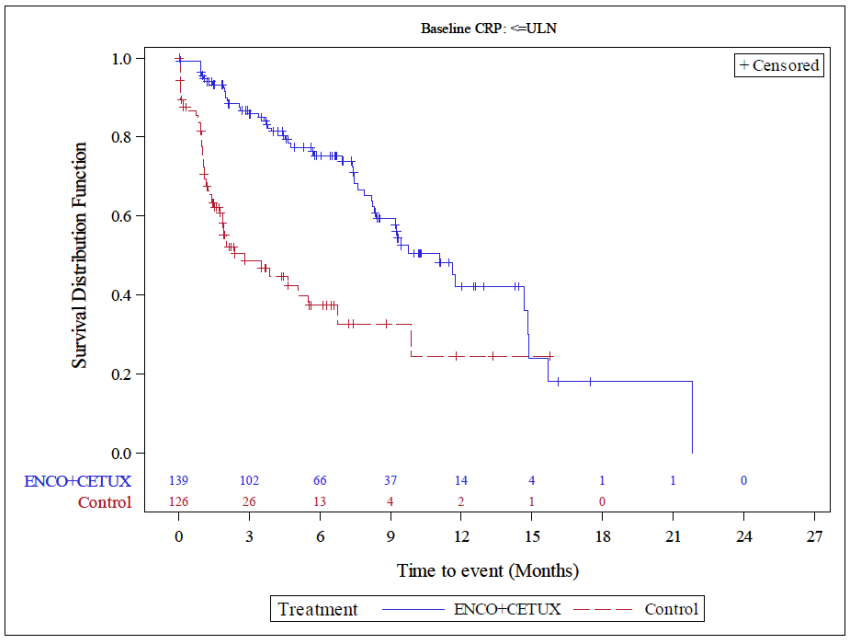


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 7 Punkte) – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

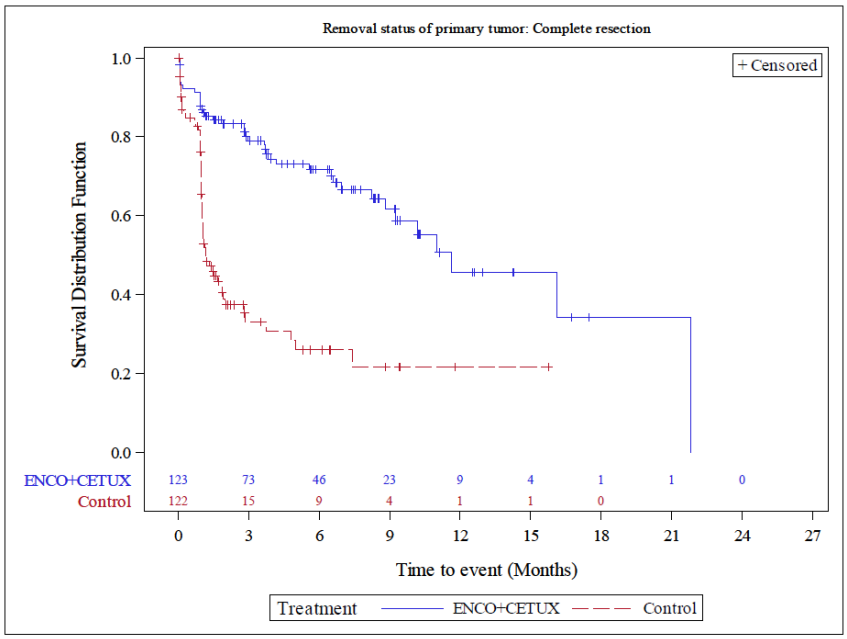


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für die CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

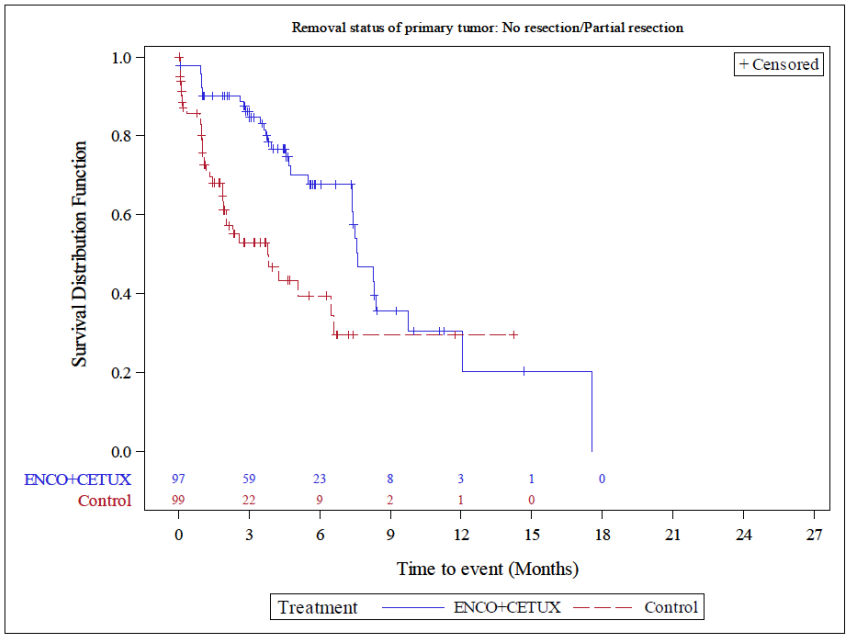


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für die CCS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; MID 2 Punkte) – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-C Gesamtscore (MID 8 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf das CRP statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0136). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,98]; p=0,0389) als auch in der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,30 [0,20; 0,44]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX. Im Interaktionstest wurde zudem in Bezug auf den Resektionsstatus des Primärtumors statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0275). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,29 [0,19; 0,45]; p<0,0001) als auch in der Subgruppe der Patienten mit keiner Resektion/partieller Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,43 [0,27; 0,69]; p=0,0004) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscore (MID 7 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf das CRP statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0150). In der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,48]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,62 [0,37; 1,04]; p=0,0686) nicht besteht.

Für die **Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der CCS (MID 2 Punkte)** wurde im Interaktionstest in Bezug auf den Resektionsstatus des Primärtumors statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0424). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,28 [0,18; 0,42]; p<0,0001) als auch in der Subgruppe der Patienten mit keiner Resektion/partieller Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,40 [0,24; 0,65]; p=0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalyse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Jegliche UE					
CEA (p-Wert des Interaktionstests: 0,0462)					
>ULN	151/151 (100)	0,1 [0,0; 0,1]	154/157 (98,1)	0,1 [0,1; 0,1]	1,01 [0,80; 1,27]; 0,8324
≤ULN	61/65 (93,8)	0,1 [0,0; 0,1]	36/36 (100)	0,1 [0,0; 0,1]	0,68 [0,45; 1,05]; 0,0708
Zum Therapieabbruch führende UE					
Anzahl betroffener Organe (p-Wert des Interaktionstests: 0,0385)					
≤2	10/114 (8,8)	NE [17,5; NE]	19/104 (18,3)	NE [NE; NE]	**0,23 [0,10; 0,52]; 0,0002**
≥3	16/102 (15,7)	NE [NE; NE]	14/89 (15,7)	8,1 [8,1; NE]	0,60 [0,28; 1,24]; 0,1624

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
CEA (p-Wert des Interaktionstests: 0,0483)					
>ULN	23/151 (15,2)	NE [NE; NE]	26/157 (16,6)	NE [8,1; NE]	**0,51 [0,28; 0,92]; 0,0224**
≤ULN	3/65 (4,6)	NE [17,5; NE]	7/36 (19,4)	NE [3,6; NE]	**0,08 [0,01; 0,39]; 0,0001**
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0031)					
>ULN	16/77 (20,8)	NE [8,5; NE]	12/78 (15,4)	NE [NE; NE]	0,93 [0,43; 1,99]; 0,8495
≤ULN	10/137 (7,3)	NE [17,5; NE]	20/111 (18,0)	NE [8,1; NE]	**0,16 [0,07; 0,37]; <0,0001**
Schwere UE					
Abstammung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0185)					
Kaukasisch	110/181 (60,8)	4,6 [3,3; 5,7]	93/148 (62,8)	1,4 [1,1; 2,1]	**0,53 [0,40; 0,71]; <0,0001**
Nicht kaukasisch	10/28 (35,7)	NE [3,6; NE]	27/39 (69,2)	1,0 [0,5; 2,8]	**0,23 [0,10; 0,52]; 0,0002**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Nicht schwere UE					
Frühere Behandlung mit Irinotecan (p-Wert des Interaktionstests: 0,0208)					
Ja	52/109 (47,7)	NE [0,4; NE]	29/97 (29,9)	NE [NE; NE]	**1,77 [1,12; 2,78]; 0,0116**
Nein	36/107 (33,6)	NE [NE; NE]	37/96 (38,5)	NE [NE; NE]	0,81 [0,51; 1,29]; 0,3674
Lebermetastasen 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0367)					
Nein	33/85 (38,8)	NE [3,7; NE]	31/79 (39,2)	NE [0,5; NE]	0,94 [0,58; 1,54]; 0,8282
Ja und AST und ALT <3 x ULN	52/121 (43,0)	NE [1,0; NE]	33/111 (29,7)	NE [NE; NE]	**1,55 [1,00; 2,40]; 0,0481**
Ja und AST und/oder ALT ≥3 x ULN	2/8 (25,0)	NE [0,0; NE]	2/2 (100)	0,1 [0,1; 0,1]	0,25 [0,03; 1,81]; 0,1174
Resektionsstatus des Primärtumors (p-Wert des Interaktionstests: 0,0456)					
Vollständige Resektion	47/122 (38,5)	NE [NE; NE]	43/108 (39,8)	NE [1,0; NE]	0,92 [0,61; 1,39]; 0,6979
Keine Resektion/partielle Resektion	41/94 (43,6)	NE [0,5; NE]	23/85 (27,1)	NE [NE; NE]	**1,80 [1,08; 2,99]; 0,0240**

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
Jegliche UESI					
Cetuximab-Quelle (p-Wert des Interaktionstests: 0,0463)					
US-Zulassung	20/28 (71,4)	1,7 [0,3; 5,8]	6/19 (31,6)	NE [1,4; NE]	2,23 [0,88; 5,64]; 0,0822
EU-Zulassung	119/188 (63,3)	2,4 [1,4; 3,4]	96/174 (55,2)	1,7 [1,0; 2,5]	0,88 [0,67; 1,16]; 0,3653
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0223)					
Männlich	71/112 (63,4)	3,4 [1,5; 5,1]	51/82 (62,2)	1,0 [0,7; 1,6]	0,69 [0,48; 1,00]; 0,0535
Weiblich	68/104 (65,4)	1,6 [1,0; 2,5]	51/111 (45,9)	2,4 [1,8; NE]	1,30 [0,90; 1,88]; 0,1686

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; EU: Europäische Union; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; US: Vereinigte Staaten

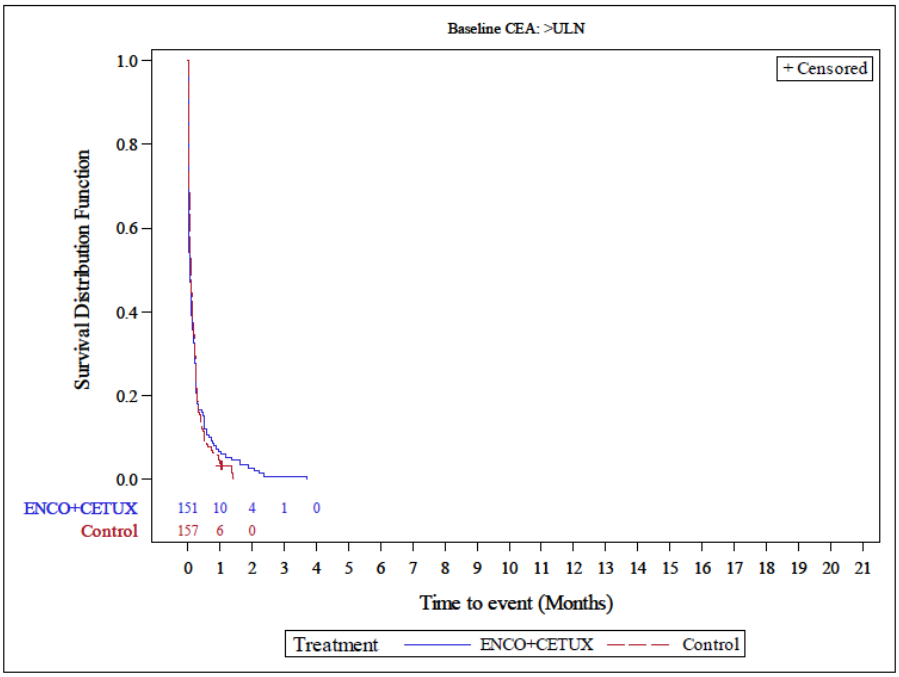


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

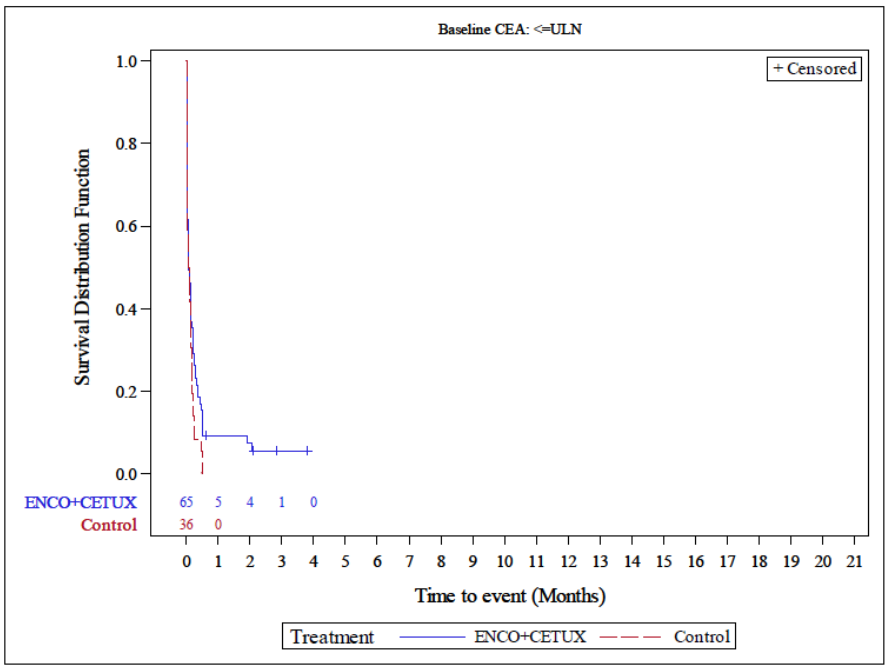


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

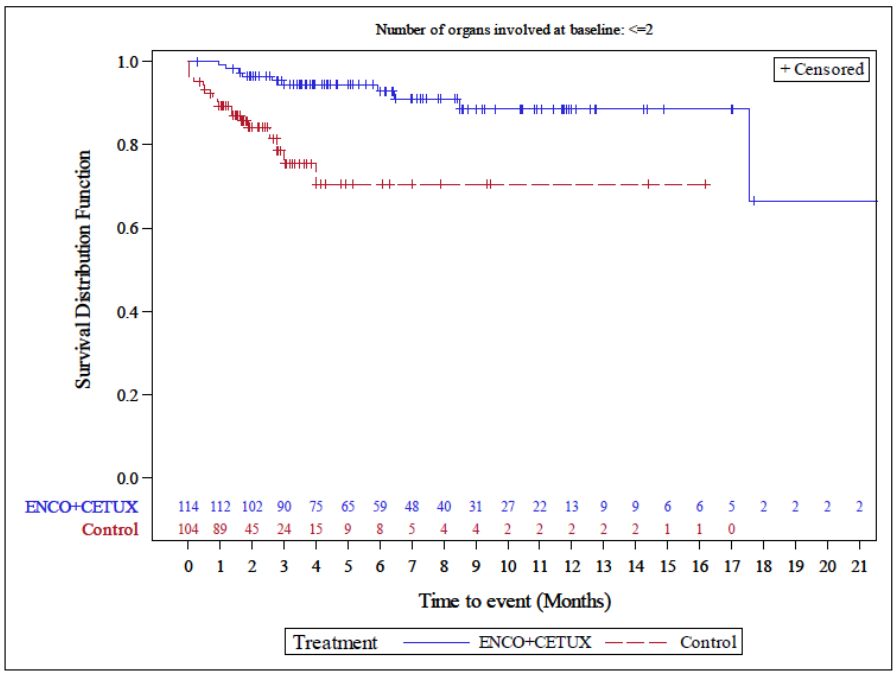


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

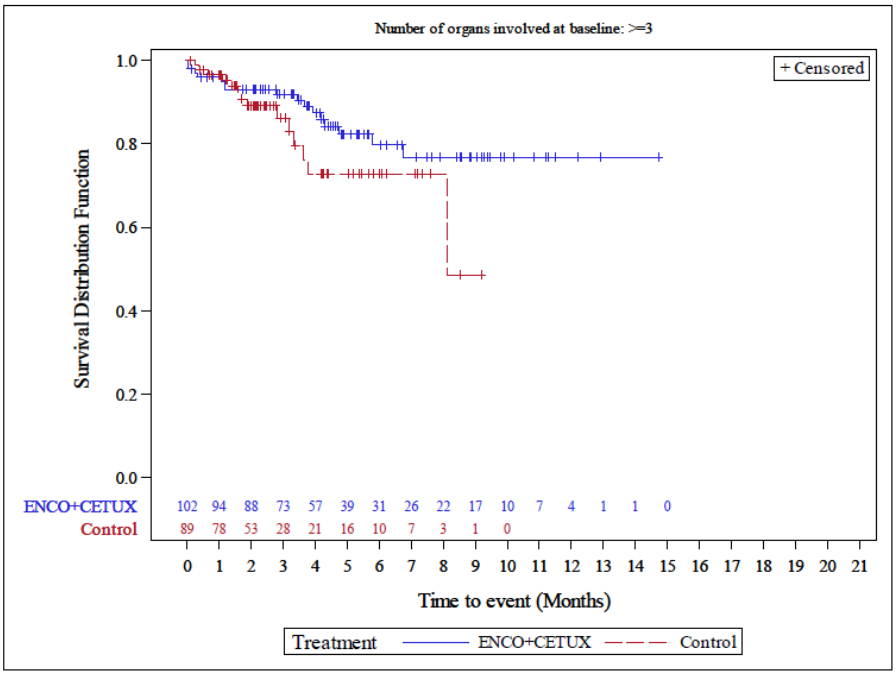


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

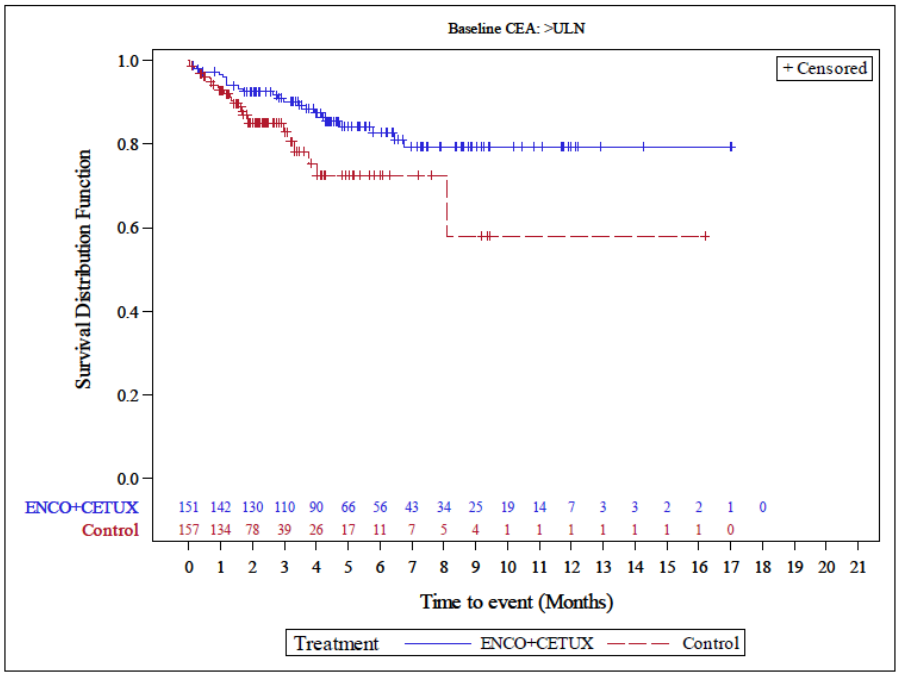


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

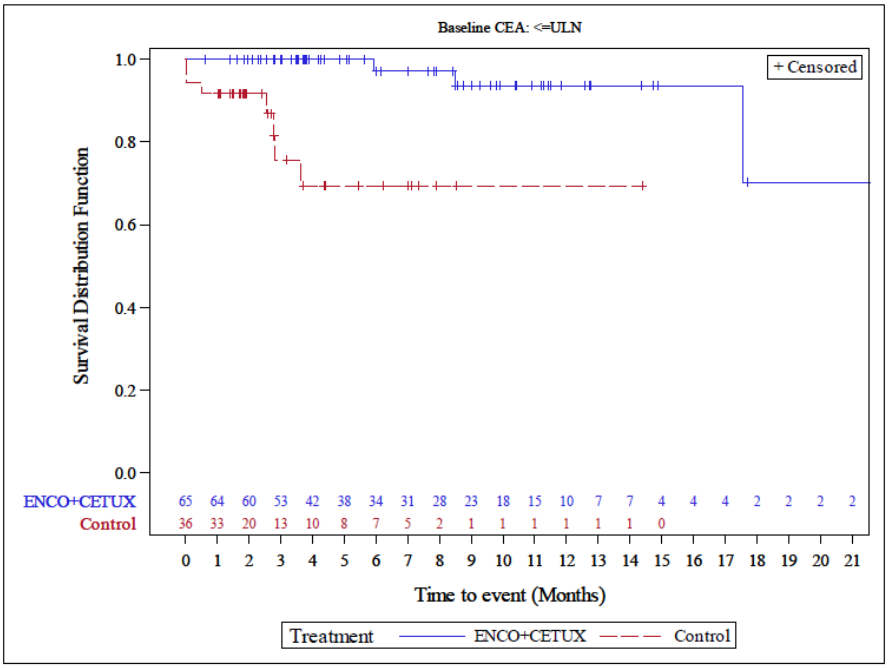


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

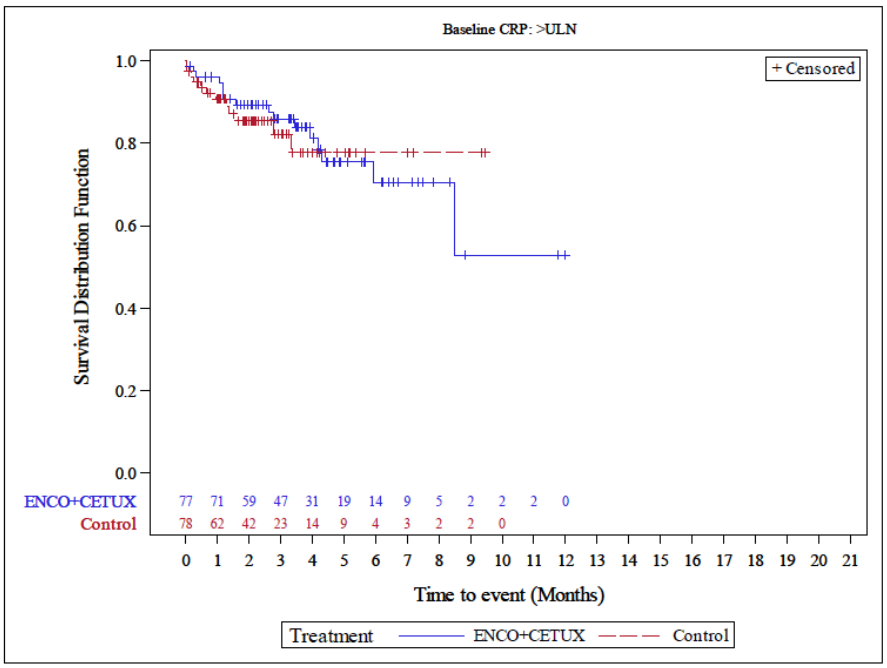


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

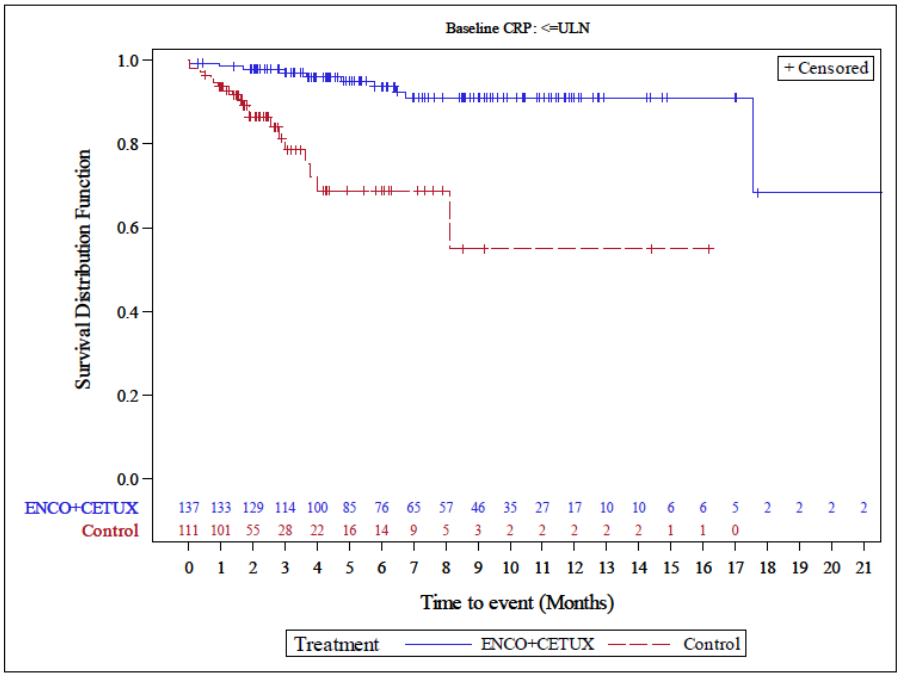


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

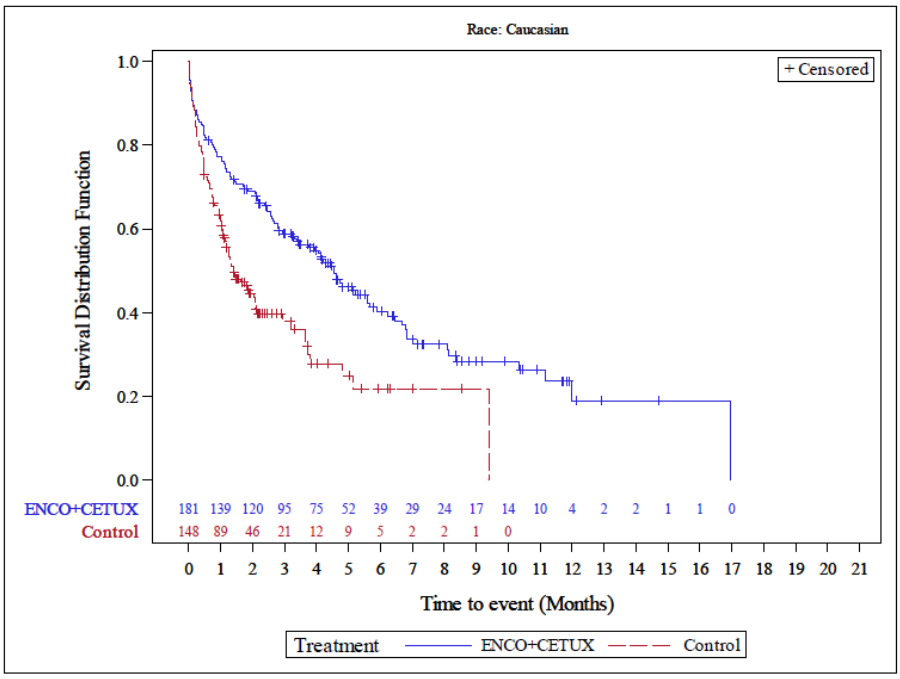


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Abstammung kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

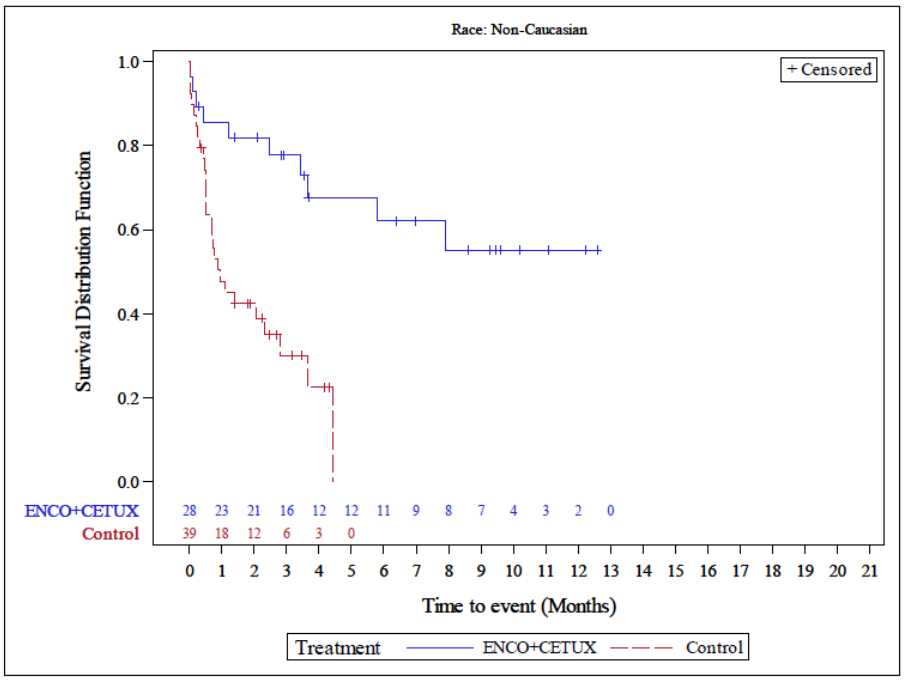


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Abstammung nicht kaukasisch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

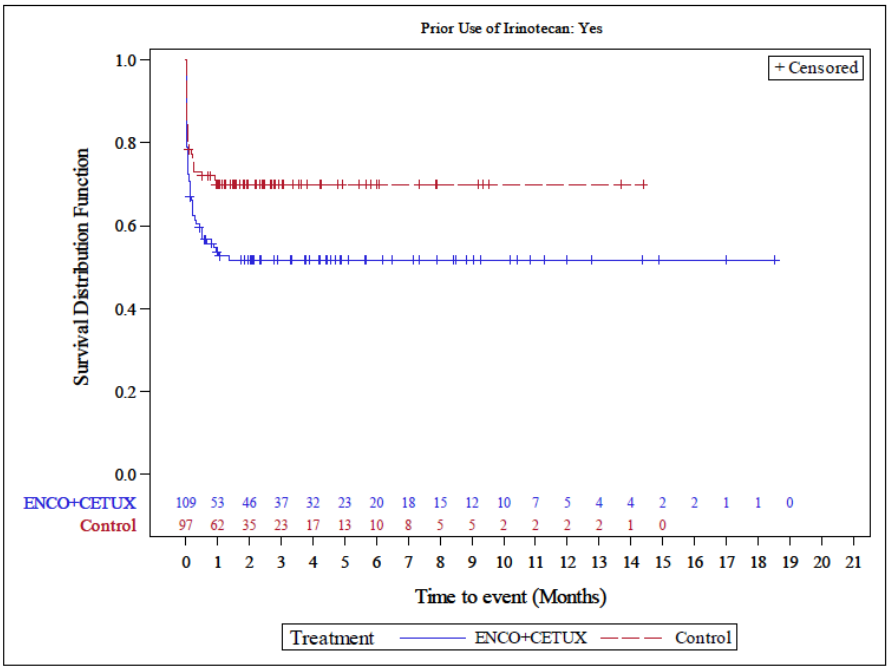


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

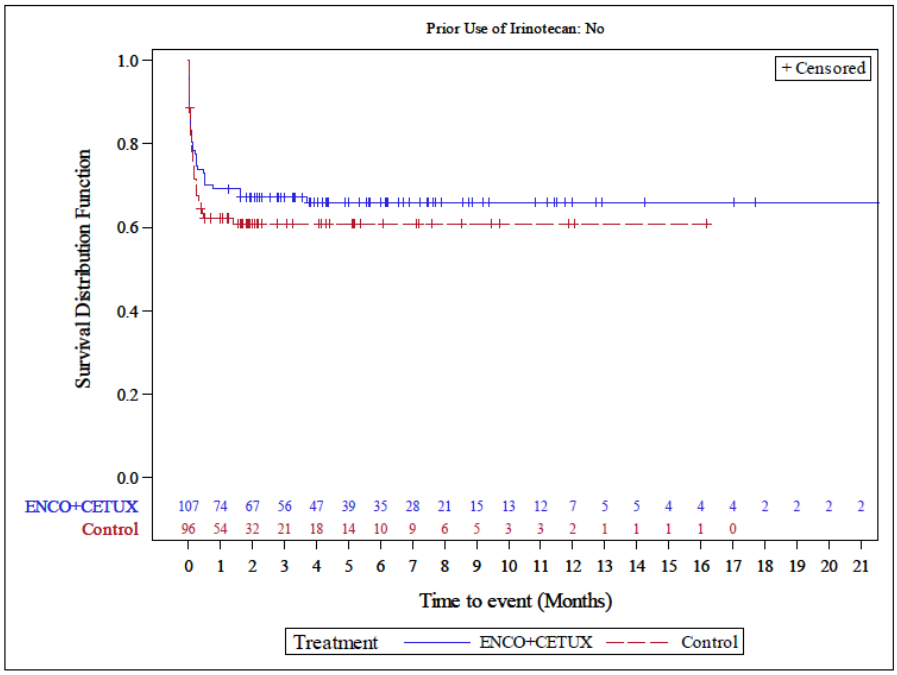


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

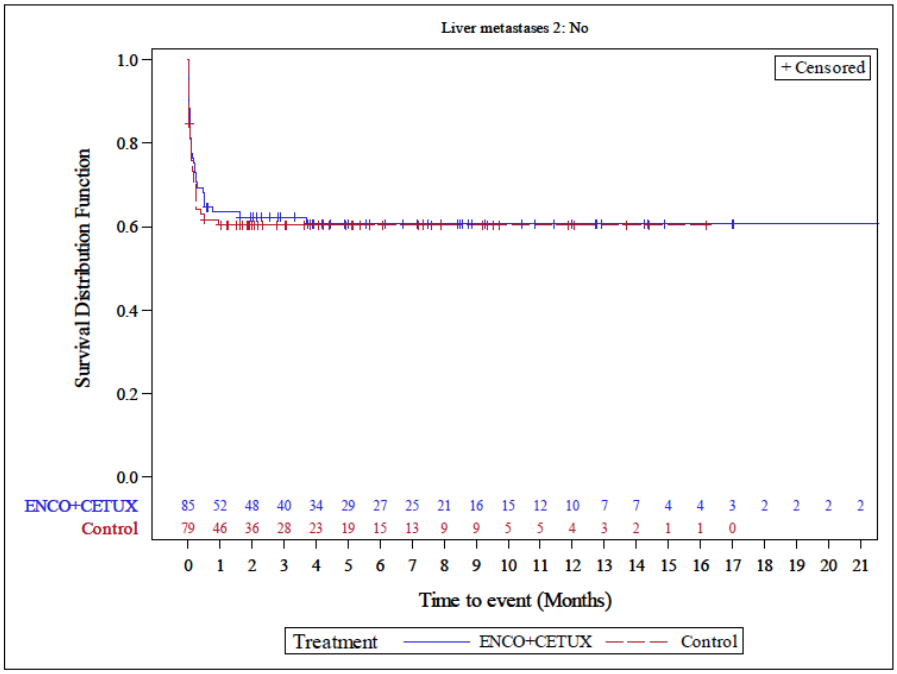


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Lebermetastasen 2 nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

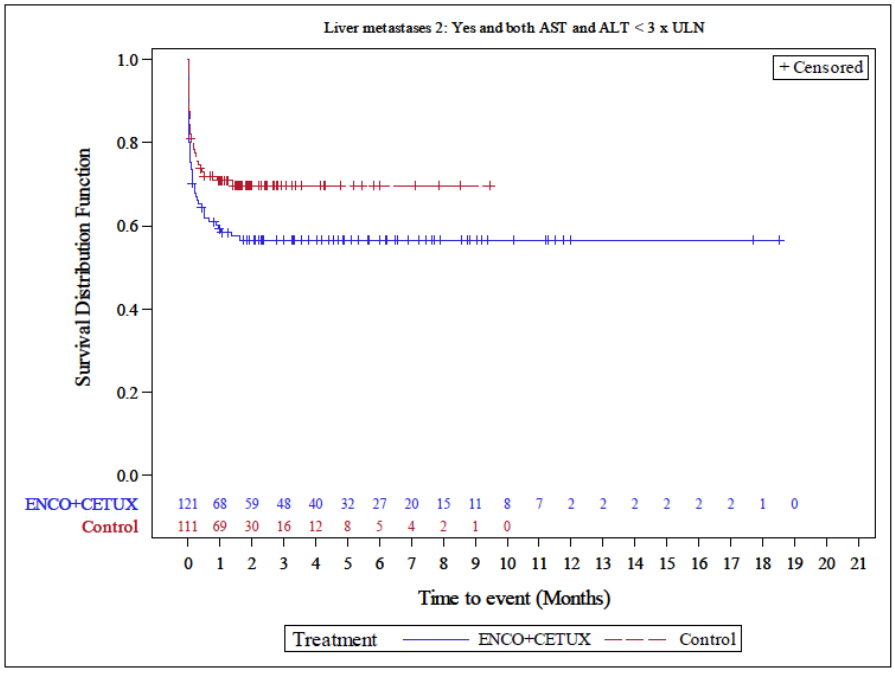


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Lebermetastasen 2 ja und AST und ALT <3 x ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

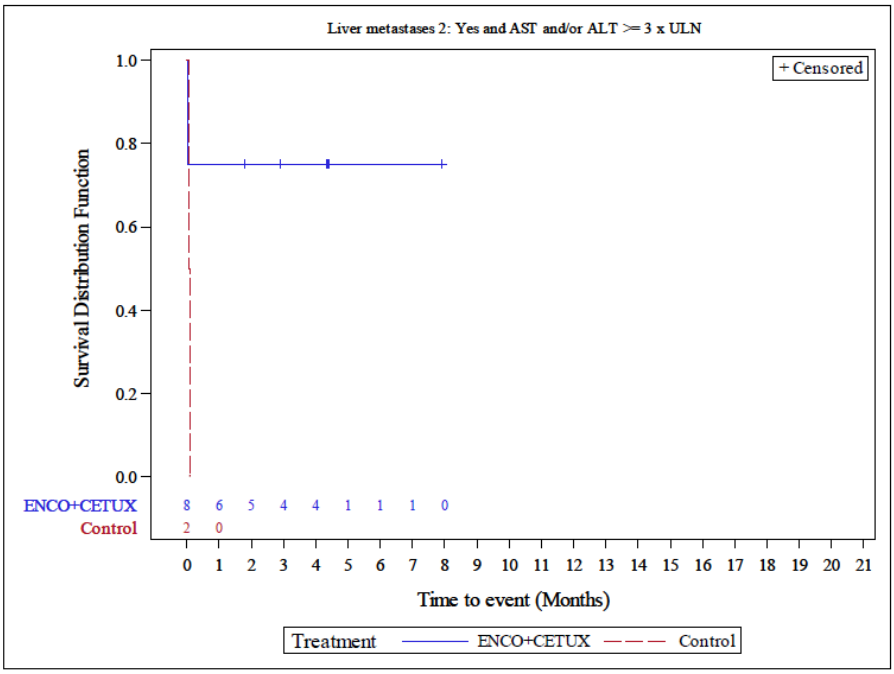


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Lebermetastasen 2 ja und AST und/oder ALT ≥3 x ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

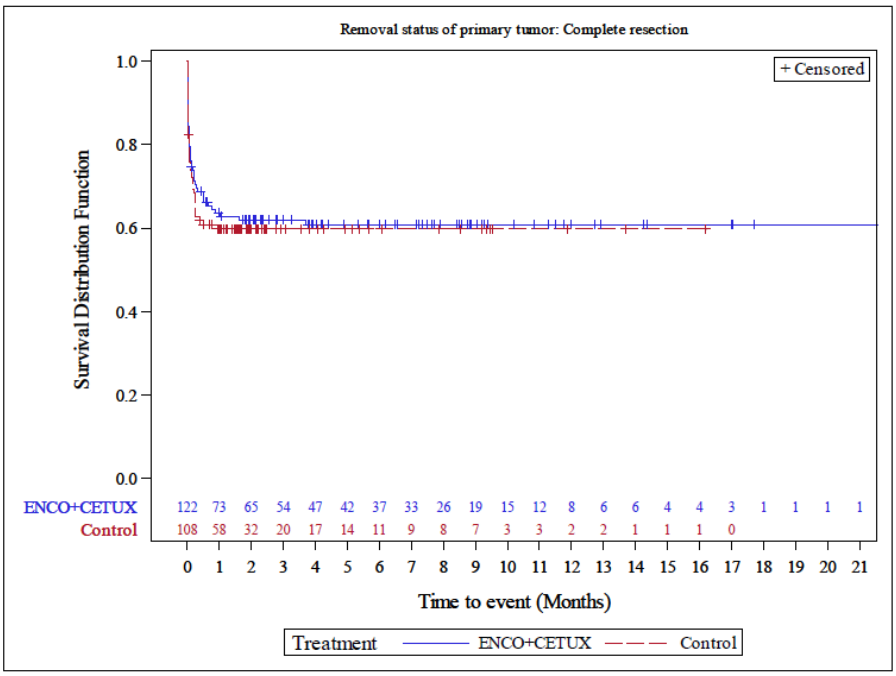


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

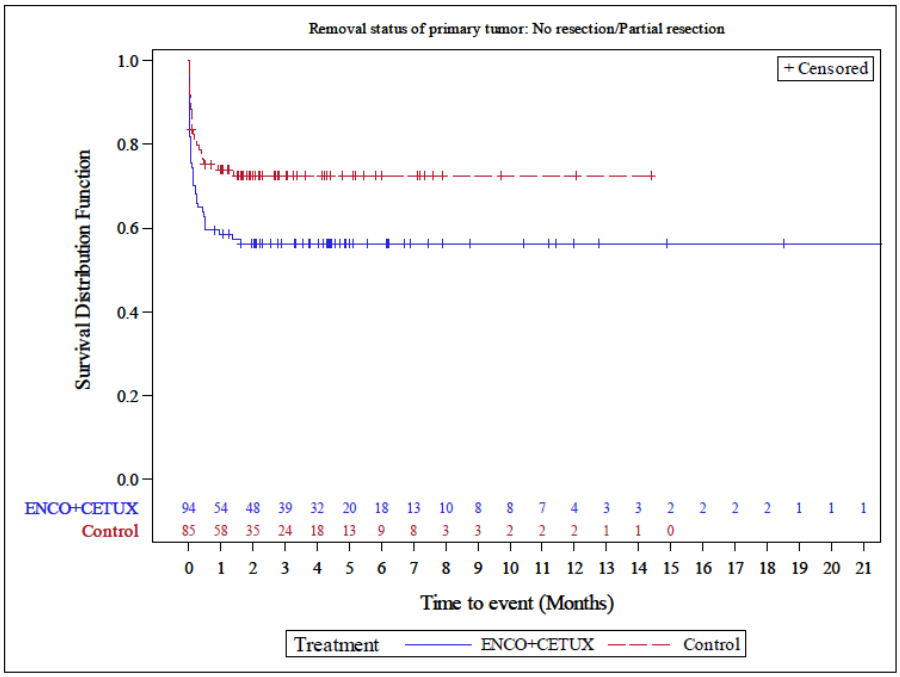


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

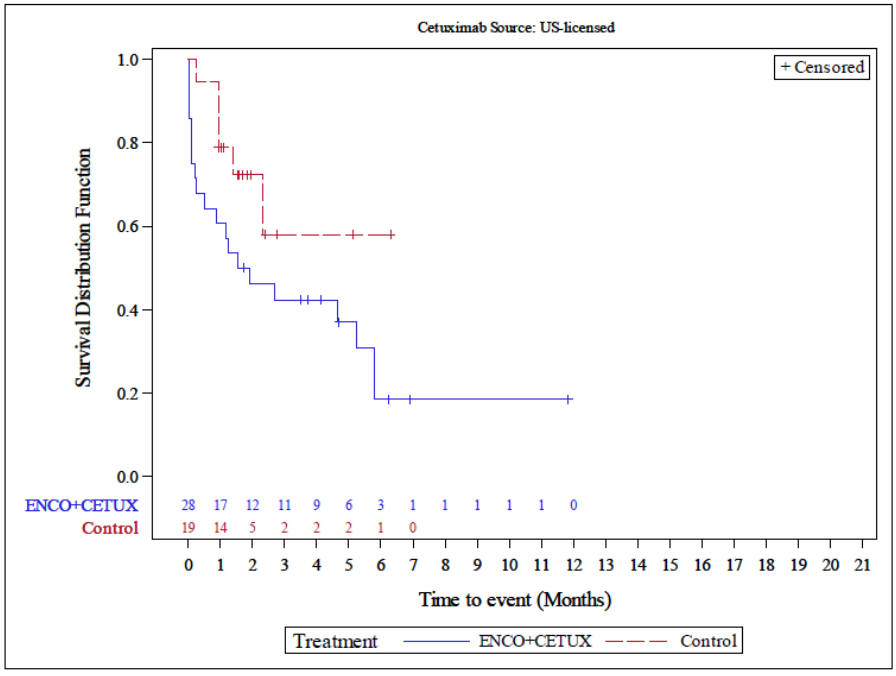


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Cetuximab-Quelle US-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

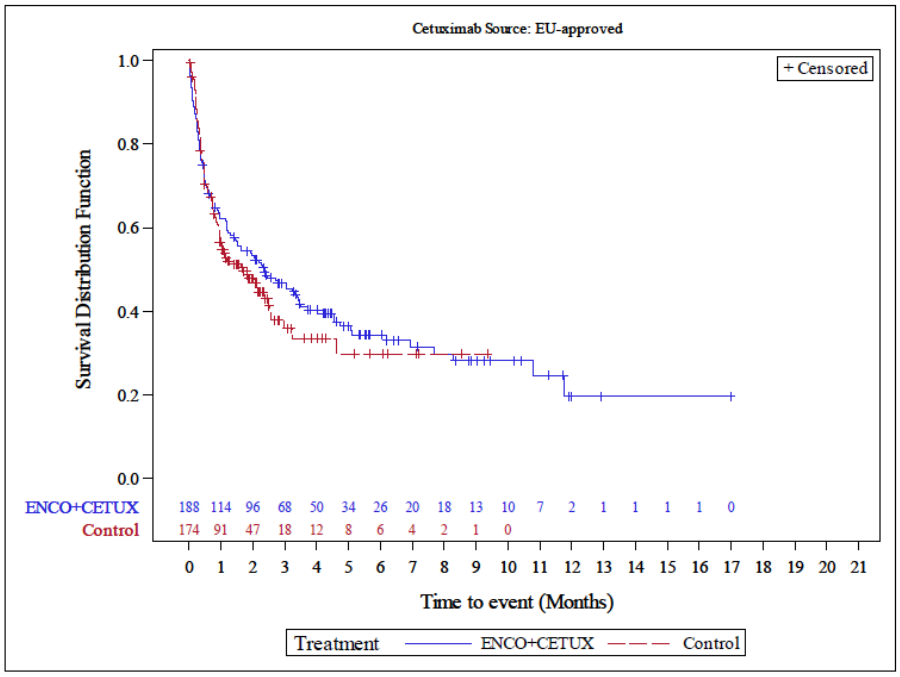


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Cetuximab-Quelle EU-Zulassung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

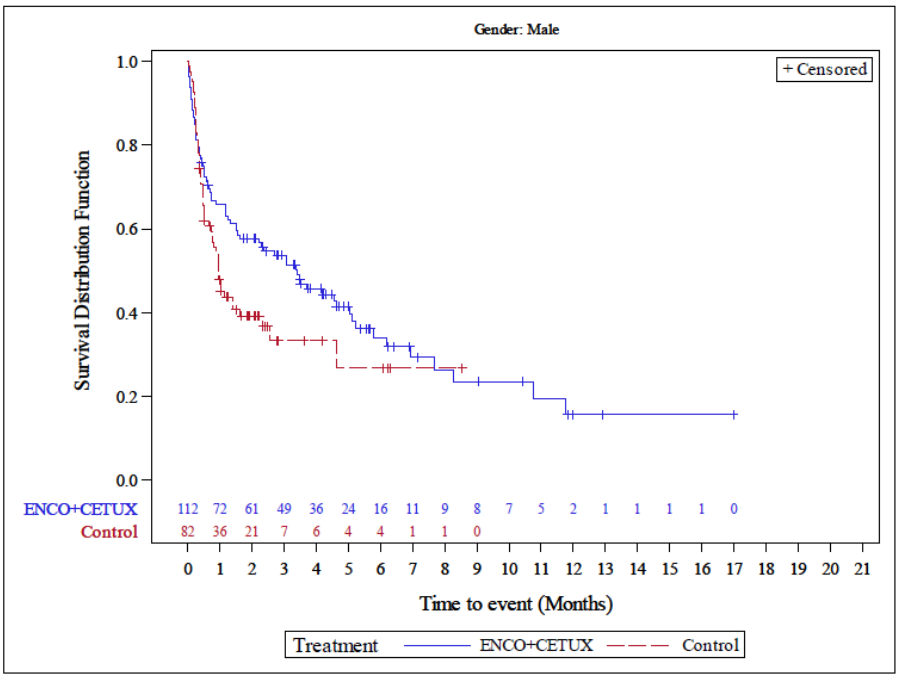


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

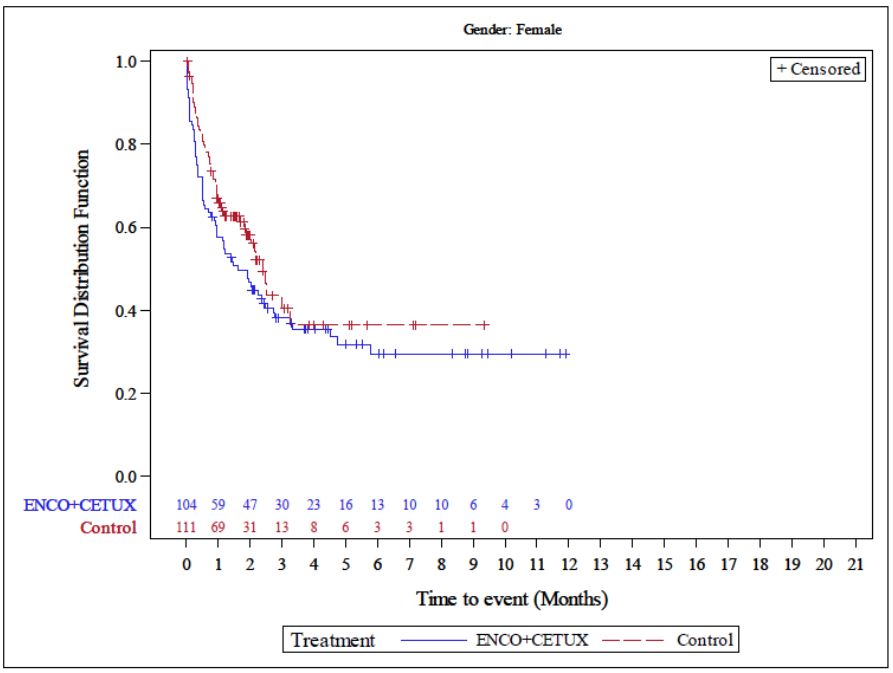


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UESI – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Jegliche unerwünschte Ereignisse

Bezüglich des CEA wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0462). Weder in der Subgruppe der Patienten mit CEA >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,01 [0,80; 1,27]; p=0,8324) noch in der Subgruppe der Patienten mit CEA ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,68 [0,45; 1,05]; p=0,0708) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Anzahl betroffener Organe wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0385). In der Subgruppe der Patienten mit zwei oder weniger betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,52]; p=0,0002) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/ CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit drei oder mehr betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,60 [0,28; 1,24]; p=0,1624) nicht besteht.

Bezüglich des CEA wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0483). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit CEA >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,51 [0,28; 0,92]; p=0,0224) als auch in der Subgruppe der Patienten mit CEA ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,39]; p=0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

Bezüglich des CRP wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0031). In der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,16 [0,07; 0,37]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,93 [0,43; 1,99]; p=0,8495) nicht besteht.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Abstammung wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0185). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit kaukasischer Abstammung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001) als auch in der Subgruppe der Patienten mit nicht kaukasischer Abstammung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,52]; p=0,0002) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX.

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse

Bezüglich einer früheren Behandlung mit Irinotecan wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0208). In der Subgruppe der Patienten mit früherer Behandlung mit Irinotecan ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,77 [1,12; 2,78]; p=0,0116) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne frühere Behandlung mit Irinotecan ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,81 [0,51; 1,29]; p=0,3674) nicht besteht.

Bezüglich der Lebermetastasen 2 wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0367). In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen und Aspartat-Amino-Transferase (AST) und Alanin-Amino-Transferase (ALT) <3 x ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,55 [1,00; 2,40]; p=0,0481) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,94 [0,58; 1,54]; p=0,8282) und in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen und AST und/oder ALT ≥3 x ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,25 [0,03; 1,81]; p=0,1174) nicht besteht.

Bezüglich des Resektionsstatus des Primärtumors wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0456). In der Subgruppe der Patienten mit keiner Resektion/ partieller Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,80 [1,08; 2,99]; p=0,0240) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,92 [0,61; 1,39]; p=0,6979) nicht besteht.

Jegliche unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Bezüglich der Cetuximab-Quelle wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0463). Weder in der Subgruppe EU-Zulassung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,88 [0,67; 1,16]; p=0,3653) noch in der Subgruppe US-Zulassung ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,23 [0,88; 5,64]; p=0,0822) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für das Geschlecht wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0223). Weder in der Subgruppe der männlichen Patienten ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,69 [0,48; 1,00]; p=0,0535) noch in der Subgruppe der weiblichen Patienten

($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,30 [0,90; 1,88]; p=0,1686) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Myopathie (UE)					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0388)					
<65 Jahre	24/134 (17,9)	NE [10,8; NE]	1/127 (0,8)	NE [NE; NE]	**18,25 [2,45; 135,84]; <0,0001**
≥65 Jahre	12/82 (14,6)	NE [15,9; NE]	4/66 (6,1)	NE [5,1; NE]	1,55 [0,48; 4,99]; 0,4599
CEA (p-Wert des Interaktionstests: 0,0175)					
>ULN	24/151 (15,9)	15,9 [15,9; NE]	1/157 (0,6)	NE [NE; NE]	**21,39 [2,88; 158,94]; <0,0001**
≤ULN	12/65 (18,5)	NE [NE; NE]	4/36 (11,1)	NE [5,1; NE]	1,15 [0,36; 3,62]; 0,8118
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (UE)					
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0353)					
>ULN	5/77 (6,5)	NE [NE; NE]	2/78 (2,6)	NE [NE; NE]	1,60 [0,31; 8,37]; 0,5728
≤ULN	6/137 (4,4)	NE [NE; NE]	12/111 (10,8)	NE [NE; NE]	**0,29 [0,11; 0,80]; 0,0112**

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
Tachykardie (UE)					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0498)					
Männlich	3/112 (2,7)	NE [NE; NE]	3/82 (3,7)	NE [NE; NE]	0,53 [0,10; 2,72]; 0,4430
Weiblich	12/104 (11,5)	NE [12,0; NE]	2/111 (1,8)	NE [NE; NE]	3,96 [0,87; 18,10]; 0,0565

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs

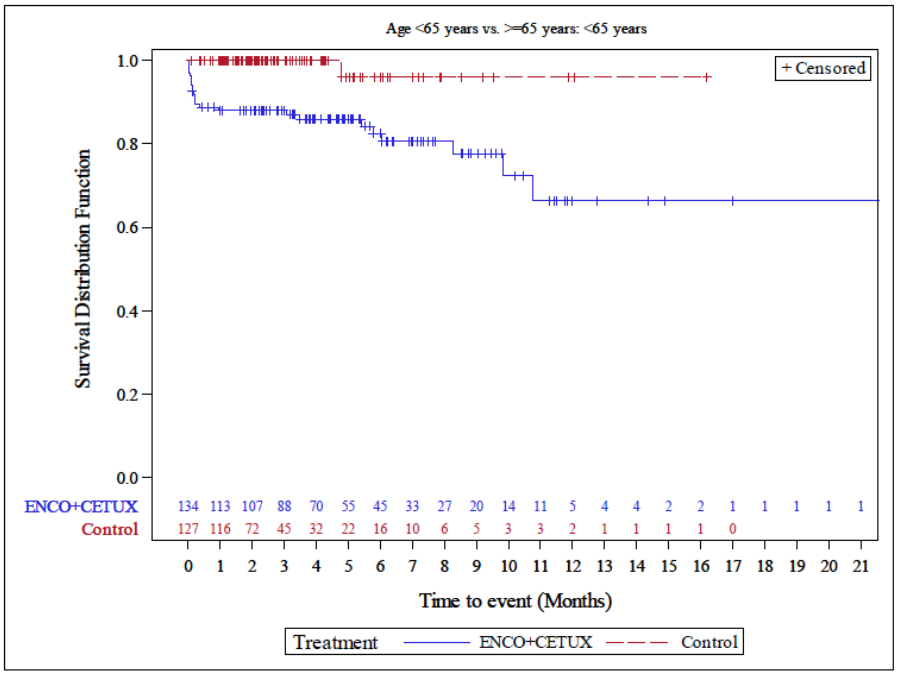


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

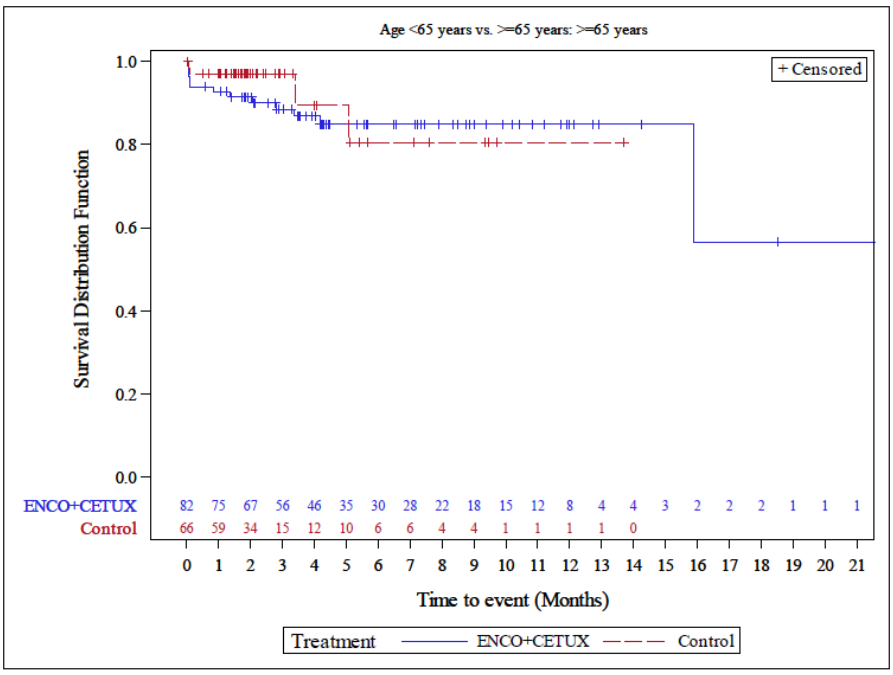


Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

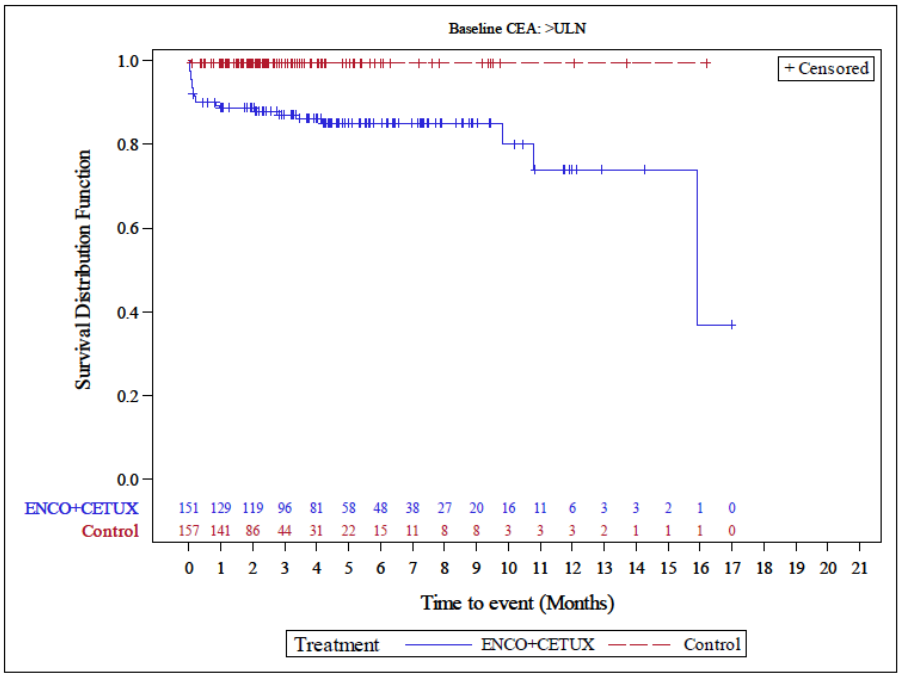


Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

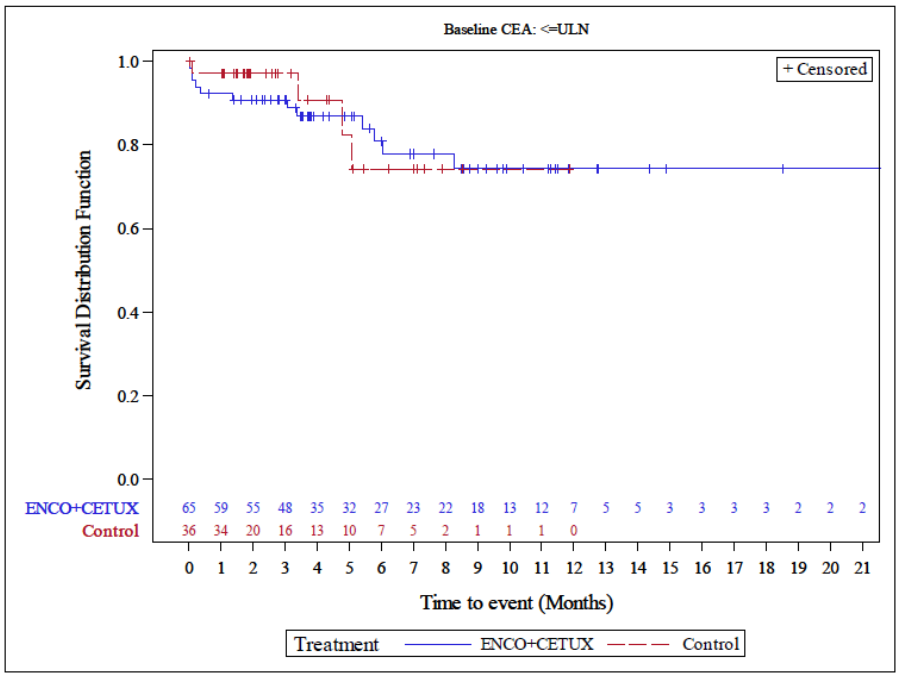


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für Myopathie – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

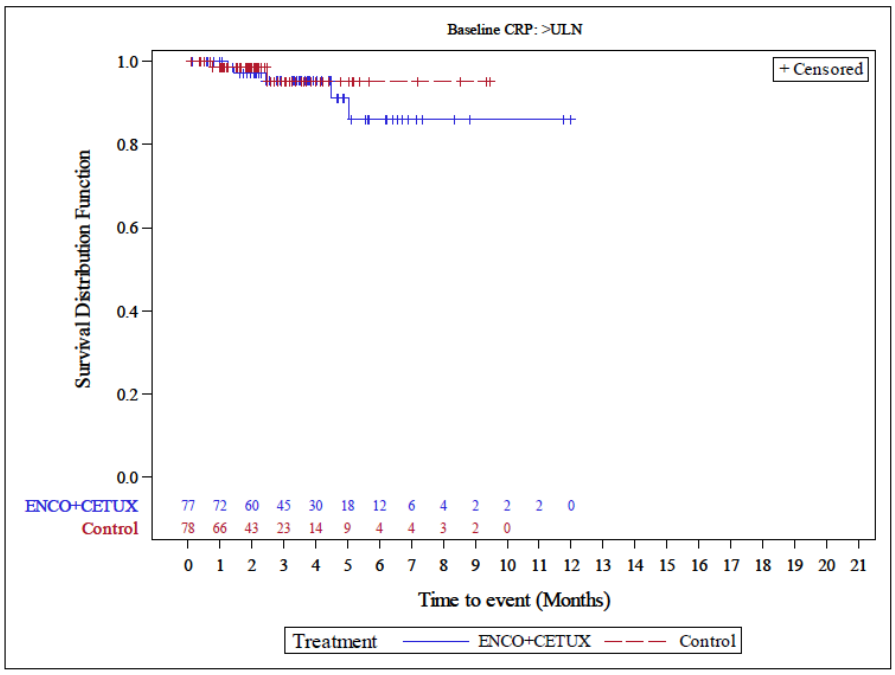


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

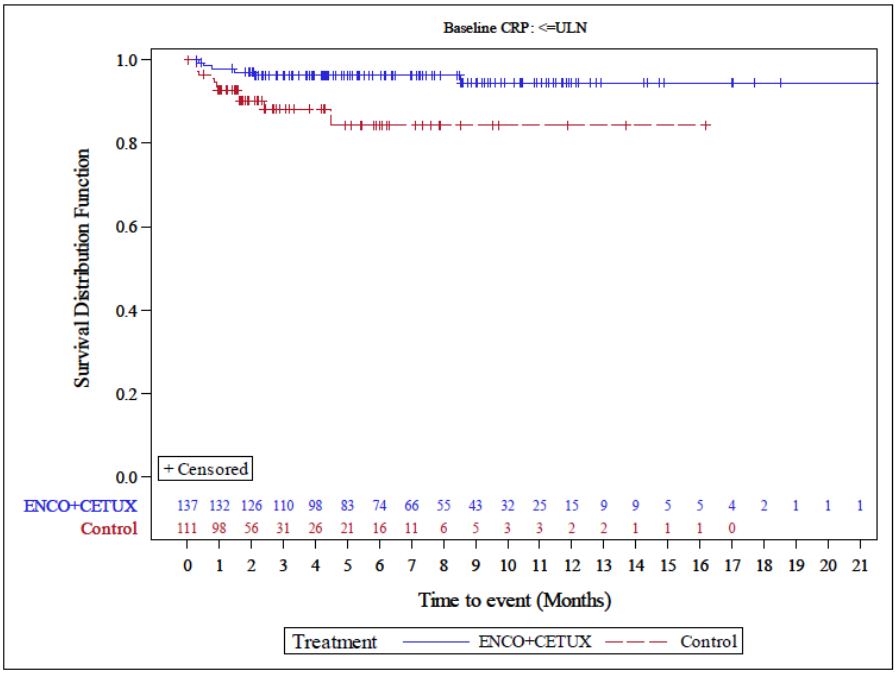


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

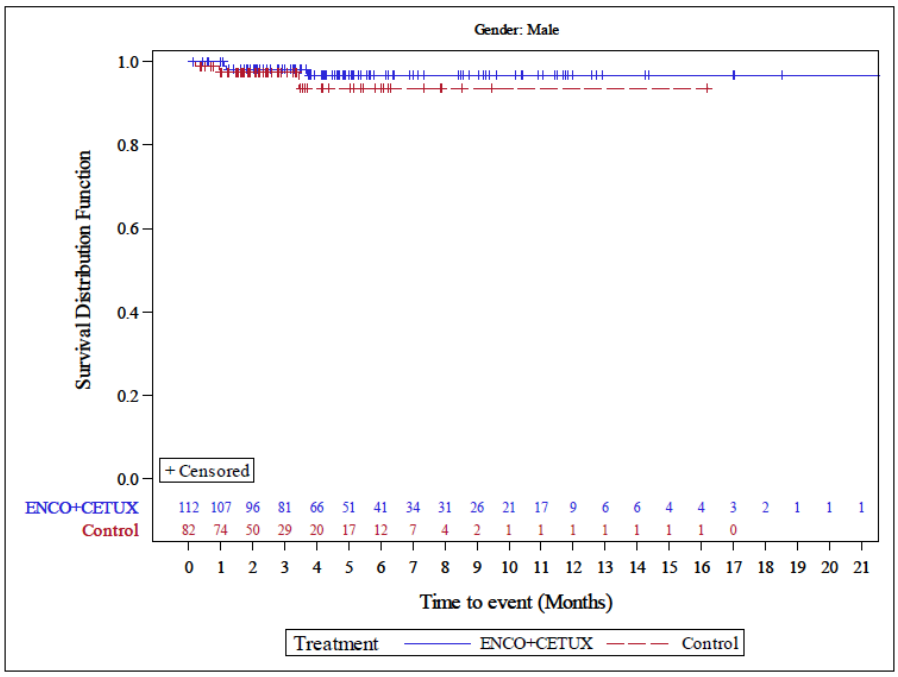


Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für Tachykardie – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

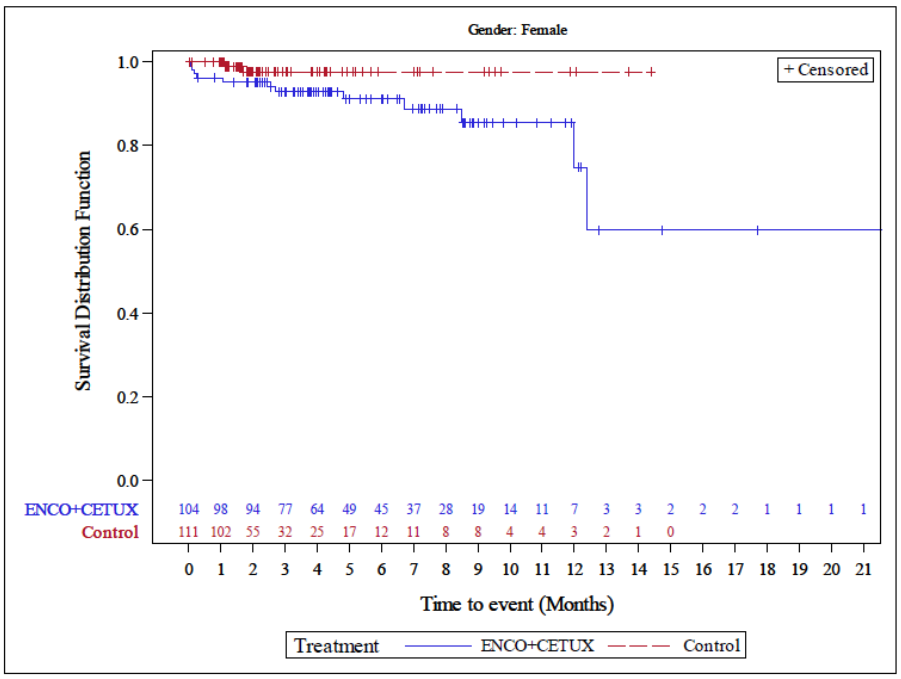


Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für Tachykardie – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Myopathie

Bezüglich des Alters wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0388). In der Subgruppe der Patienten <65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 18,25 [2,45; 135,84]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,55 [0,48; 4,99]; p=0,4599) nicht besteht.

Bezüglich des CEA wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0175). In der Subgruppe der Patienten mit CEA >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 21,39 [2,88; 158,94]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CEA ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,15 [0,36; 3,62]; p=0,8118) nicht besteht.

Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom

Bezüglich des CRP wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0353). In der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,80]; p=0,0112) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,60 [0,31; 8,37]; p=0,5728) nicht besteht.

Tachykardie

Bezüglich des Geschlechts wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt (p=0,0498). Weder in der Subgruppe der männlichen Patienten ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,53 [0,10; 2,72]; p=0,4430) noch in der Subgruppe der weiblichen Patienten ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 3,96 [0,87; 18,10]; p=0,0565) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Abdominalschmerz (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)					
Resektionsstatus des Primärtumors (p-Wert des Interaktionstests: 0,0420)					
Vollständige Resektion	34/122 (27,9)	NE [10,1; NE]	21/108 (19,4)	8,1 [6,3; NE]	0,89 [0,50; 1,57]; 0,6833
Keine Resektion/partielle Resektion	26/94 (27,7)	NE [NE; NE]	33/85 (38,8)	6,7 [2,6; NE]	**0,48 [0,29; 0,81]; 0,0053**
PT Obstipation (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)					
Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,0326)					
Nordamerika	6/29 (20,7)	NE [NE; NE]	4/19 (21,1)	3,8 [3,8; NE]	0,82 [0,23; 2,96]; 0,7600
Europa	23/140 (16,4)	NE [NE; NE]	31/116 (26,7)	NE [7,0; NE]	**0,44 [0,25; 0,76]; 0,0027**
Rest der Welt	10/47 (21,3)	NE [9,2; NE]	4/58 (6,9)	NE [10,2; NE]	2,00 [0,61; 6,58]; 0,2440

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
Anzahl betroffener Organe (p-Wert des Interaktionstests: 0,0236)					
≤2	16/114 (14,0)	NE [NE; NE]	24/104 (23,1)	10,2 [10,2; NE]	**0,41 [0,22; 0,79]; 0,0063**
≥3	23/102 (22,5)	NE [9,8; NE]	15/89 (16,9)	NE [7,0; NE]	1,01 [0,52; 1,97]; 0,9725
PT Dermatitis akneiform (aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0146)					
<65 Jahre	41/134 (30,6)	13,0 [13,0; NE]	62/127 (48,8)	1,9 [0,5; NE]	**0,44 [0,29; 0,66]; <0,0001**
≥65 Jahre	24/82 (29,3)	NE [NE; NE]	15/66 (22,7)	NE [3,7; NE]	1,03 [0,53; 1,98]; 0,9330
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)					
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0353)					
>ULN	5/77 (6,5)	NE [NE; NE]	2/78 (2,6)	NE [NE; NE]	1,60 [0,31; 8,37]; 0,5728
≤ULN	6/137 (4,4)	NE [NE; NE]	12/111 (10,8)	NE [NE; NE]	**0,29 [0,11; 0,80]; 0,0112**

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Resektionsstatus des Primärtumors (p-Wert des Interaktionstests: 0,0249)					
Vollständige Resektion	70/122 (57,4)	3,9 [2,3; 4,9]	18/108 (16,7)	NE [5,1; NE]	**3,10 [1,84; 5,24]; <0,0001**
Keine Resektion/partielle Resektion	52/94 (55,3)	5,2 [2,5; 6,2]	27/85 (31,8)	4,9 [3,7; NE]	1,39 [0,86; 2,23]; 0,1789
PT Myalgie (aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)					
CEA (p-Wert des Interaktionstests: 0,0433)					
>ULN	22/151 (14,6)	NE [NE; NE]	1/157 (0,6)	NE [NE; NE]	**20,68 [2,78; 154,03]; <0,0001**
≤ULN	11/65 (16,9)	NE [NE; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	1,48 [0,41; 5,36]; 0,5508
PT Hypokaliämie (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)					
Anzahl betroffener Organe (p-Wert des Interaktionstests: 0,0106)					
≤2	4/114 (3,5)	NE [NE; NE]	19/104 (18,3)	NE [NE; NE]	**0,13 [0,04; 0,40]; <0,0001**
≥3	9/102 (8,8)	NE [NE; NE]	8/89 (9,0)	NE [NE; NE]	0,75 [0,29; 1,98]; 0,5670

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Infektion der oberen Atemwege (aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)					
Frühere Behandlung mit Irinotecan (p-Wert des Interaktionstests: 0,0269)					
Ja	2/109 (1,8)	NE [NE; NE]	8/97 (8,2)	11,8 [11,8; NE]	**0,11 [0,02; 0,54]; 0,0013**
Nein	6/107 (5,6)	NE [NE; NE]	2/96 (2,1)	NE [8,0; NE]	1,42 [0,28; 7,28]; 0,6735

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; ULN: Obere Grenze des Normbereichs

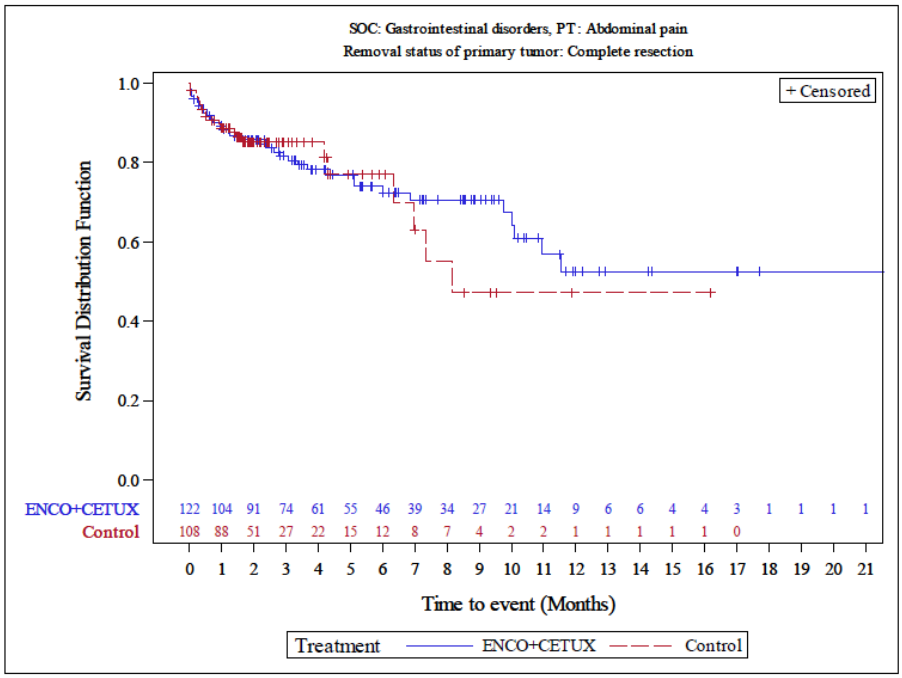


Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

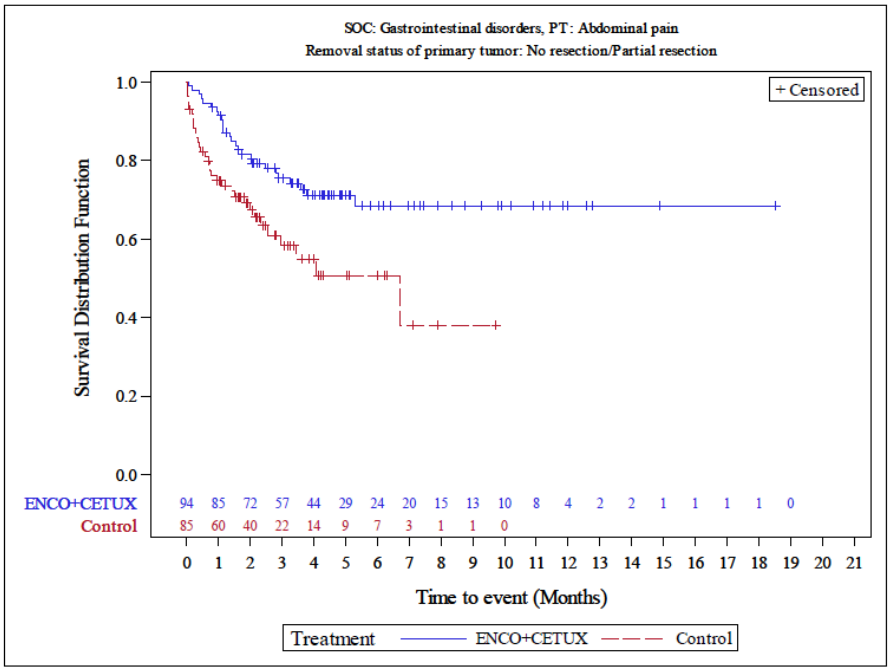


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

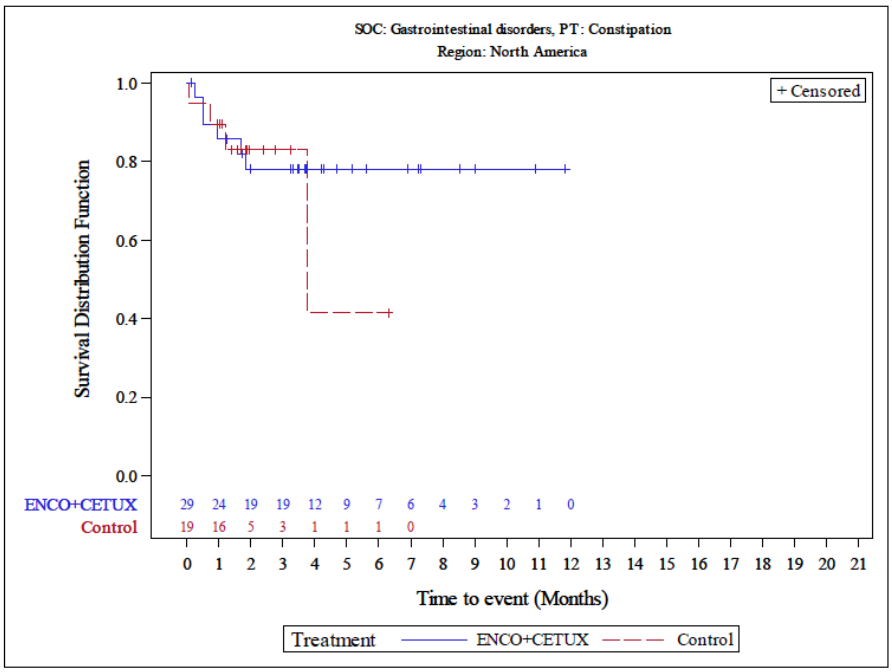


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Region Nordamerika – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

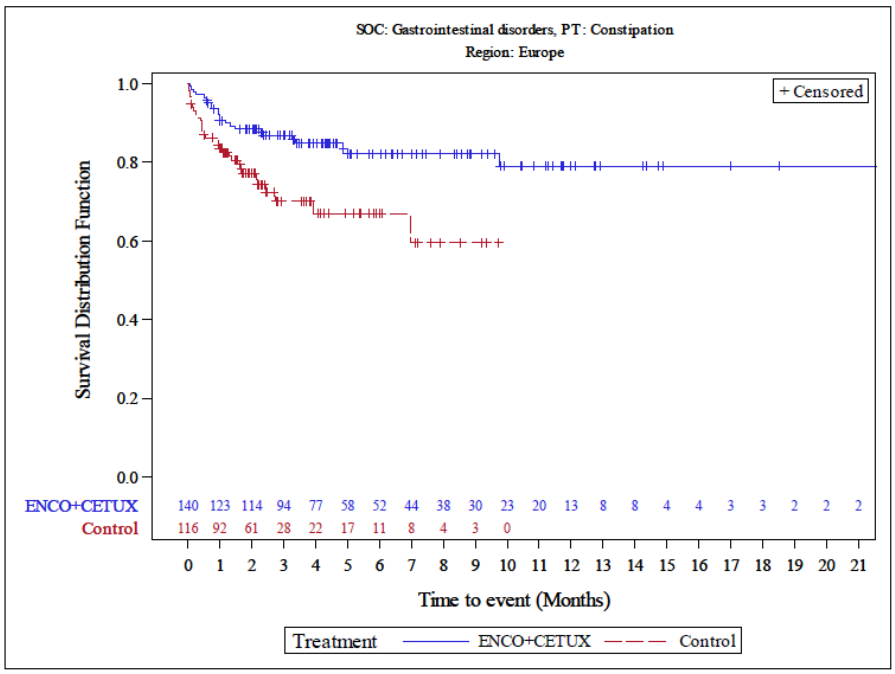


Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Region Europa – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

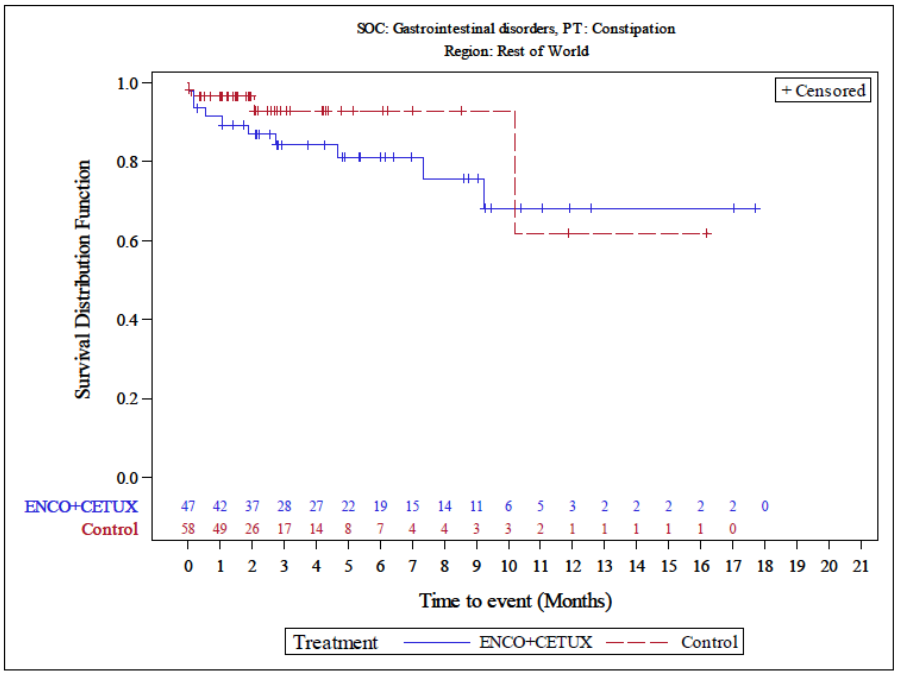


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Region Rest der Welt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

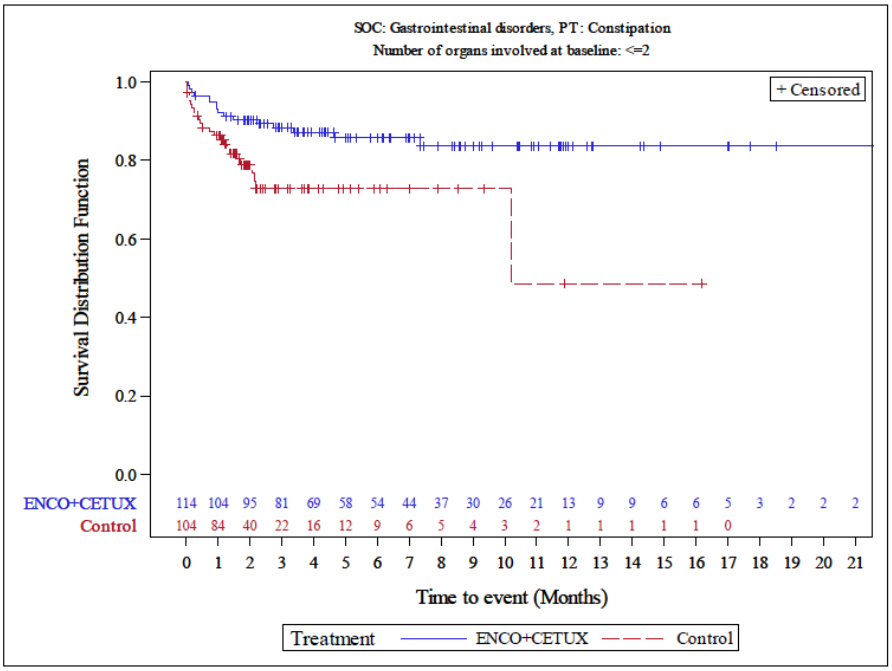


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

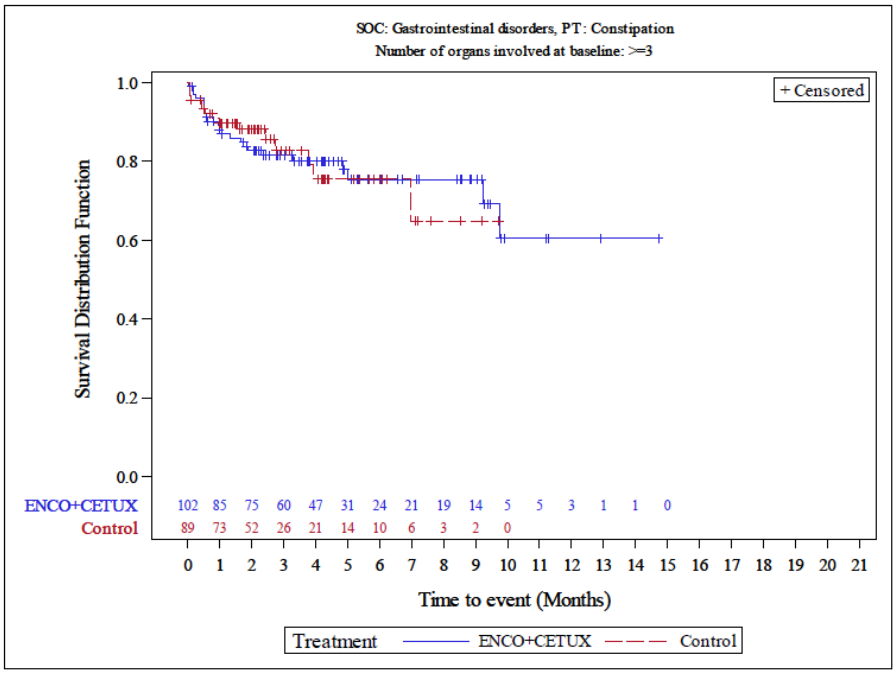


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Obstipation – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

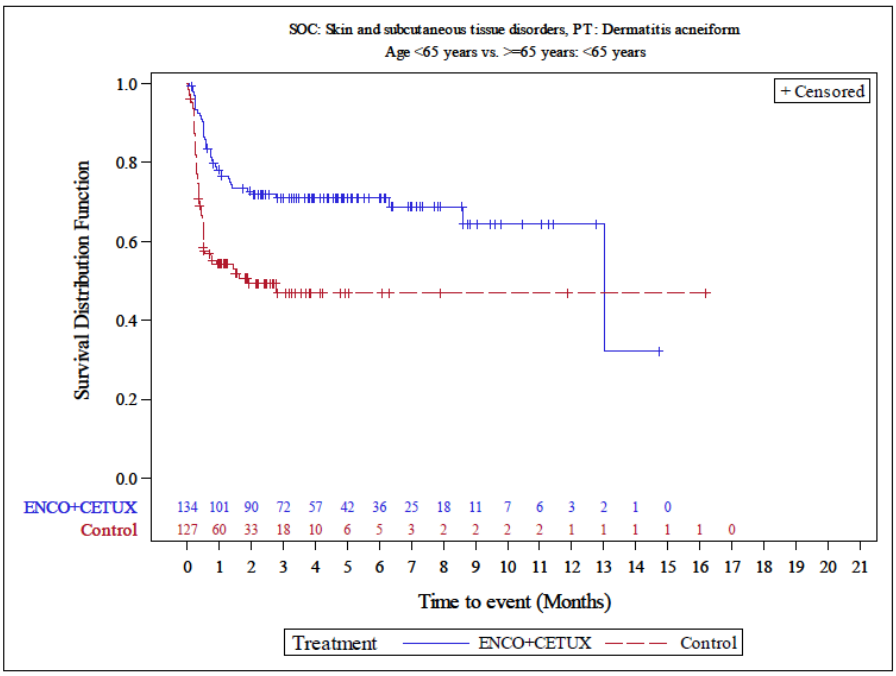


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

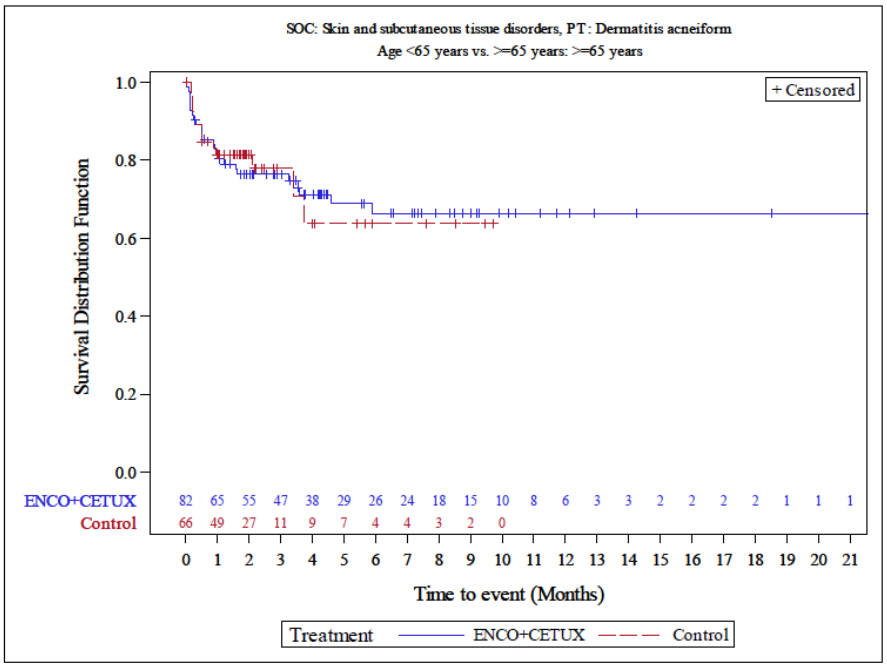


Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

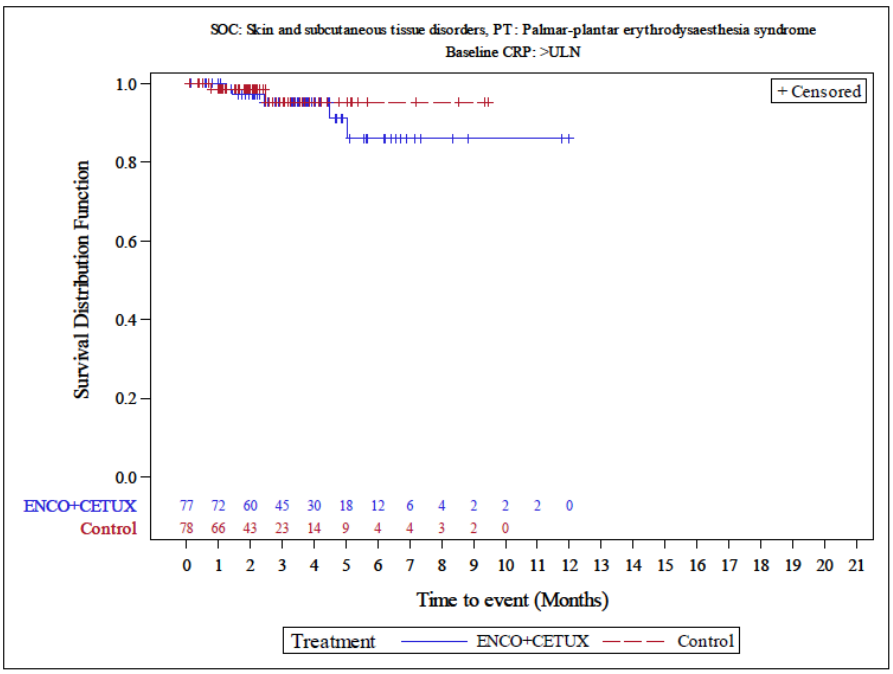


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

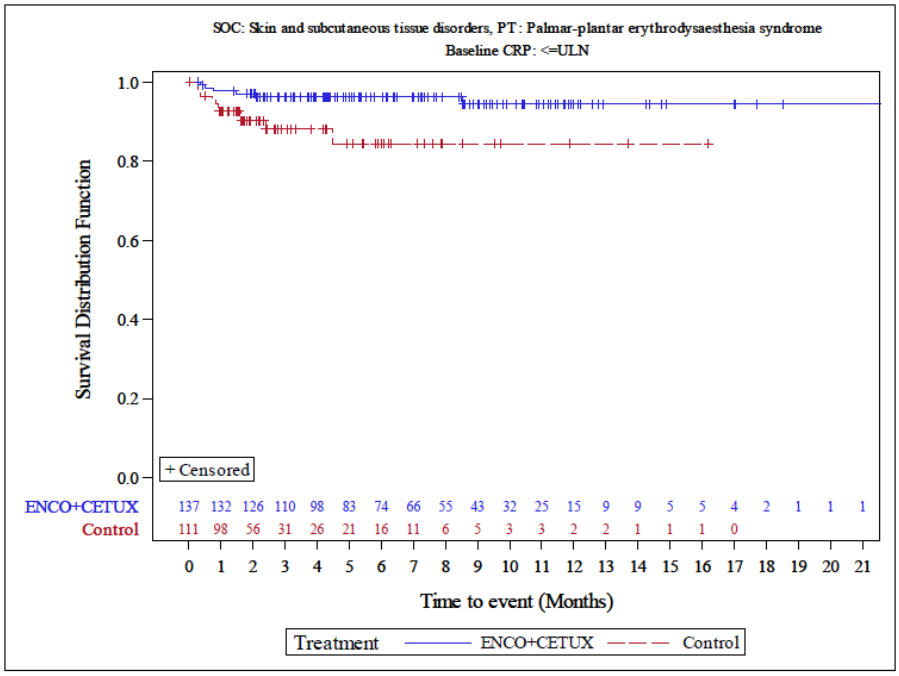


Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

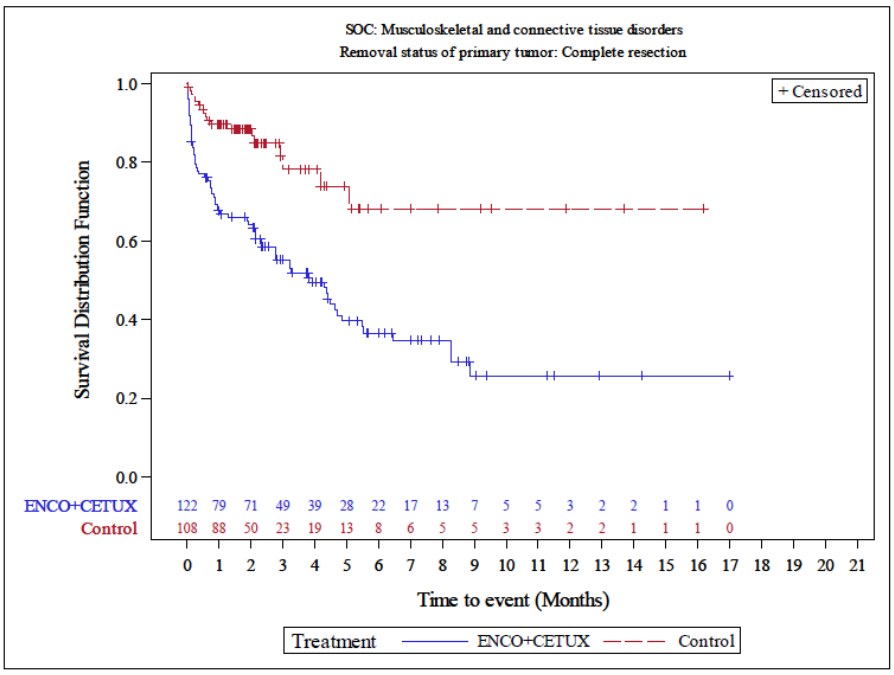


Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors vollständige Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

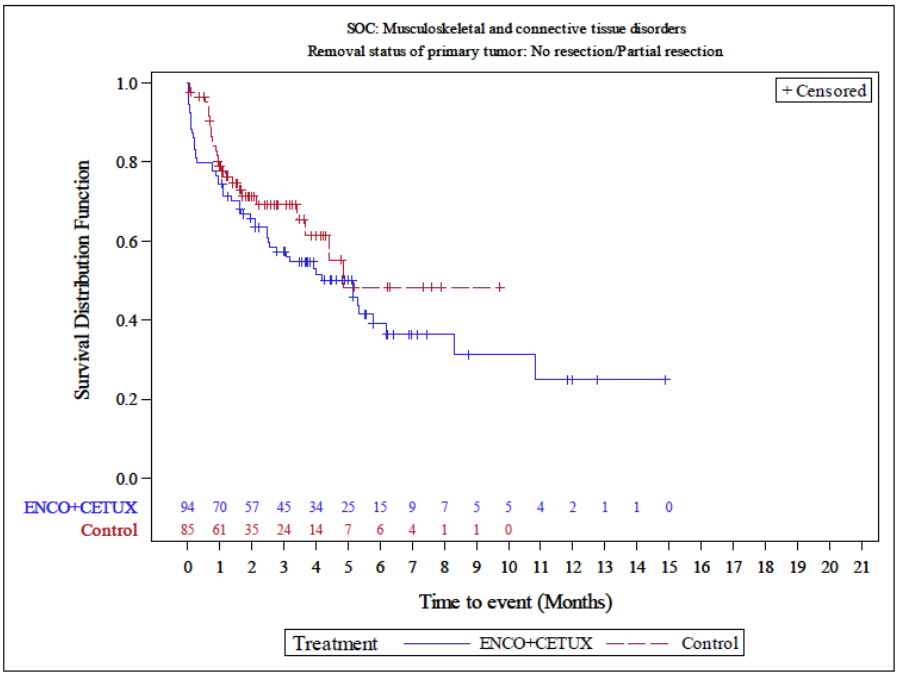


Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Subgruppe Resektionsstatus des Primärtumors keine Resektion/partielle Resektion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

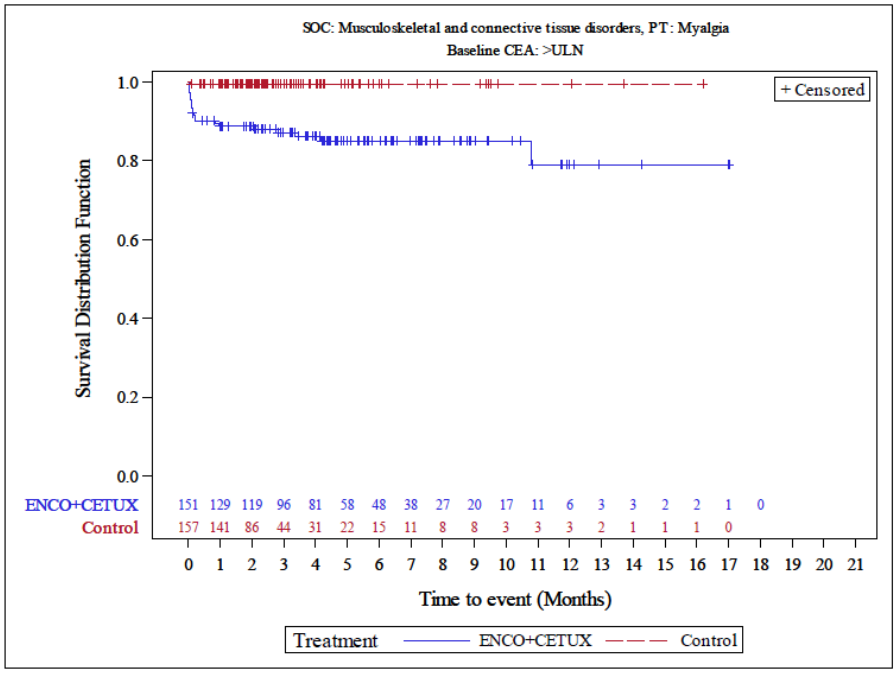


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

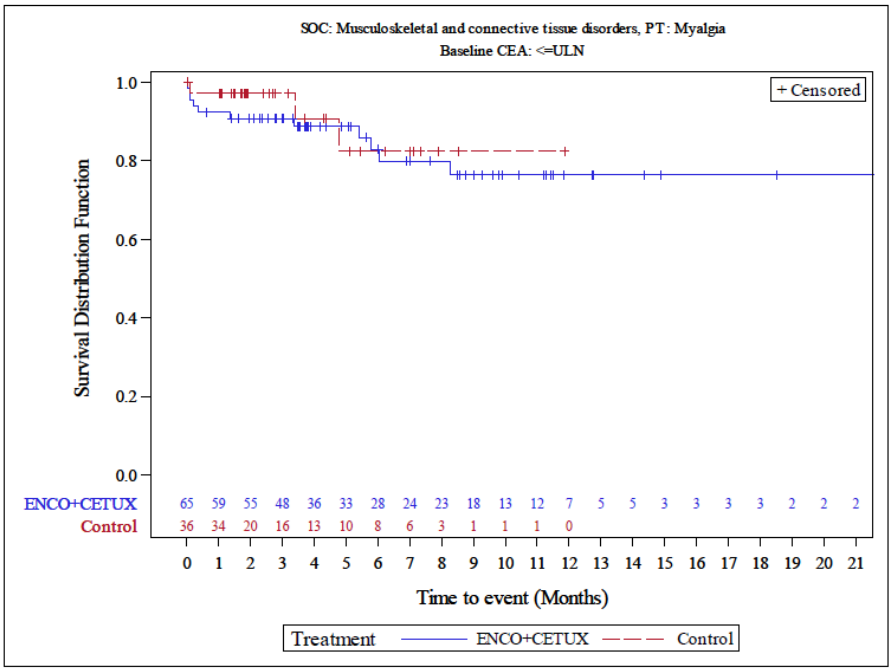


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

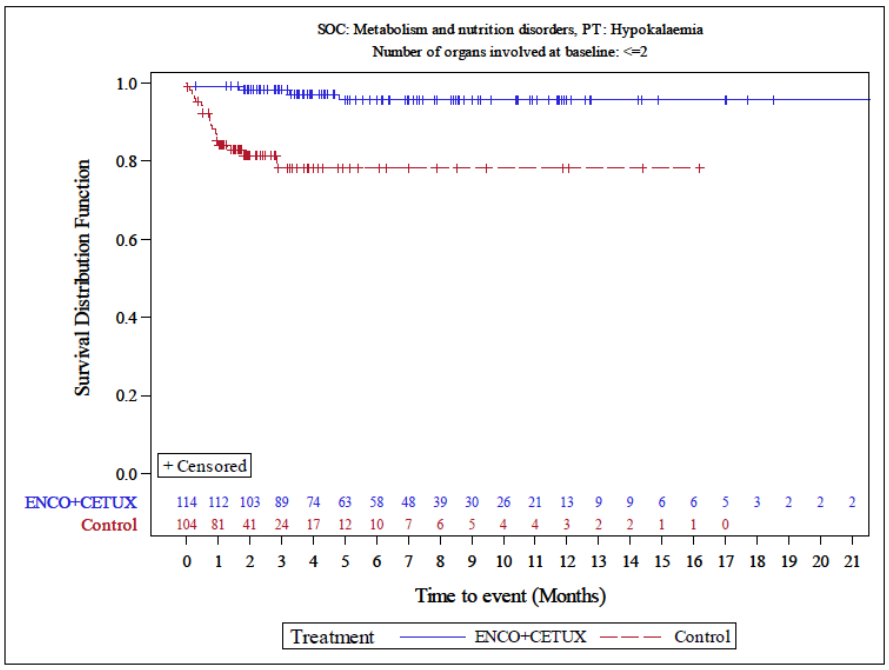


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

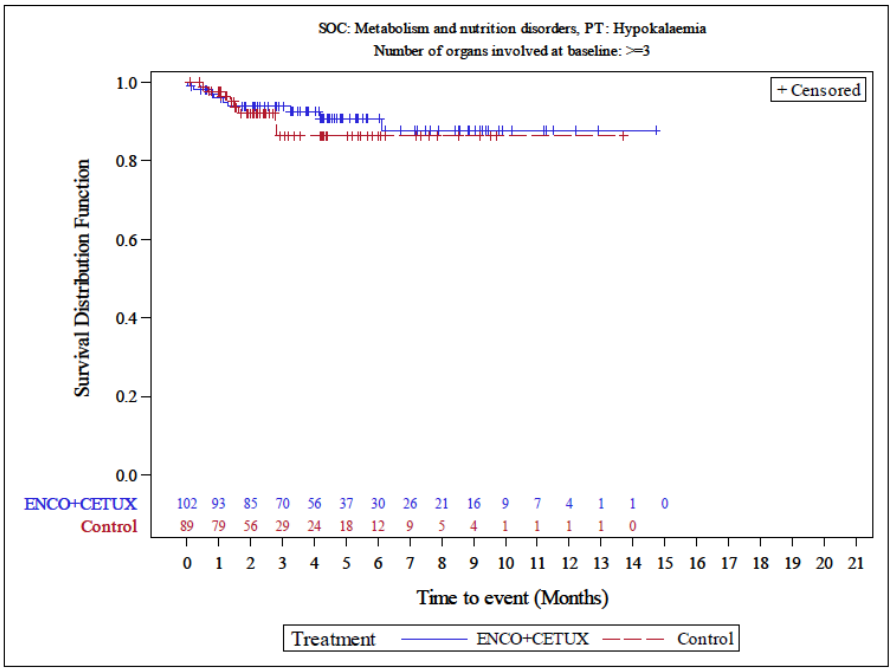


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

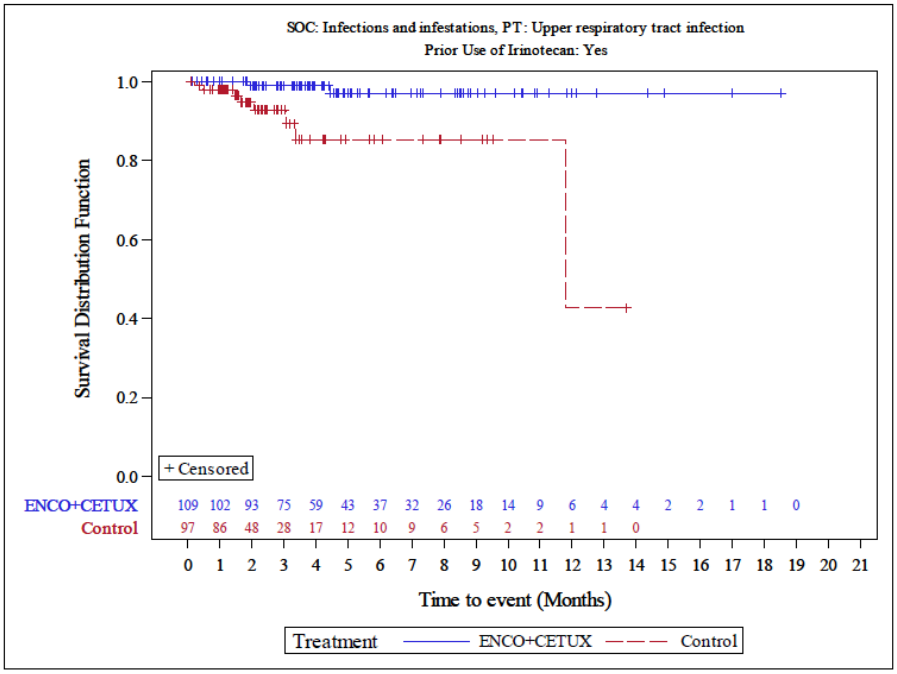


Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan ja – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

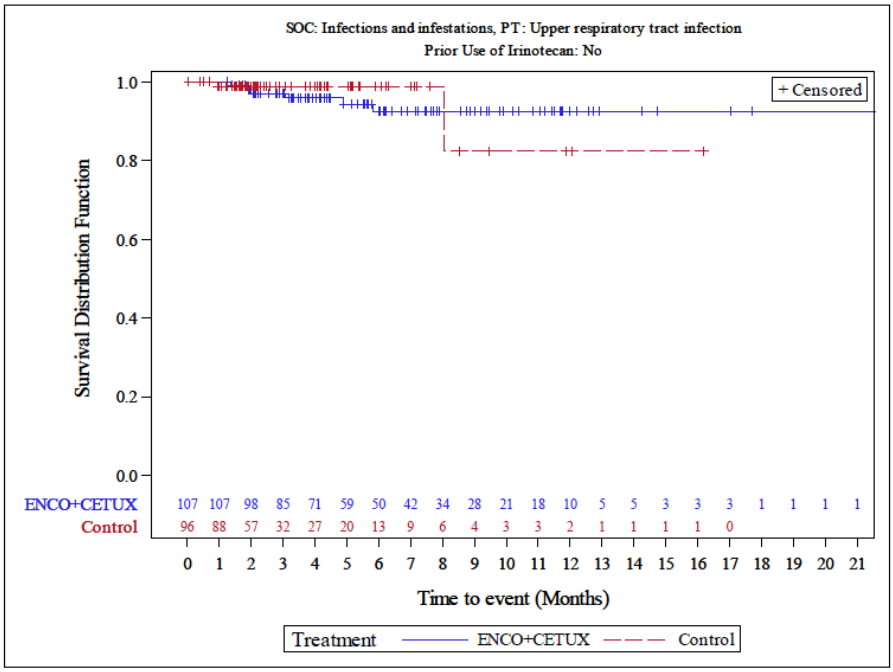


Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege – Subgruppe frühere Behandlung mit Irinotecan nein – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für den PT Abdominalschmerz wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den Resektionsstatus des Primärtumors festgestellt (p=0,0420). In der Subgruppe der Patienten mit keiner Resektion/partieller Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,48 [0,29; 0,81]; p=0,0053) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,89 [0,50; 1,57]; p=0,6833) nicht besteht.

Für den PT Obstipation wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Region festgestellt (p=0,0326). In der Subgruppe der Patienten aus Europa ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,76]; p=0,0027) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,82 [0,23; 2,96]; p=0,7600) und in der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 2,00 [0,61; 6,58]; p=0,2440) nicht besteht.

Für den PT Obstipation wurde zudem im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Anzahl betroffener Organe festgestellt (p=0,0236). In der Subgruppe der Patienten mit zwei oder weniger betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,41 [0,22; 0,79]; p=0,0063) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der

Patienten mit drei oder mehr betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,01 [0,52; 1,97]; p=0,9725) nicht besteht.

Für den PT Dermatitis akneiform wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das Alter festgestellt (p=0,0146). In der Subgruppe der Patienten <65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,44 [0,29; 0,66]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,03 [0,53; 1,98]; p=0,9330) nicht besteht.

Für den PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das CRP festgestellt (p=0,0353). In der Subgruppe der Patienten mit CRP ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,80]; p=0,0112) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,60 [0,31; 8,37]; p=0,5728) nicht besteht.

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den Resektionsstatus des Primärtumors festgestellt (p=0,0249). In der Subgruppe der Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 3,10 [1,84; 5,24]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit keiner Resektion/partieller Resektion des Primärtumors ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,39 [0,86; 2,23]; p=0,1789) nicht besteht.

Für den PT Myalgie wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den CEA festgestellt (p=0,0433). In der Subgruppe der Patienten mit CEA >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 20,68 [2,78; 154,03]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CEA ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,48 [0,41; 5,36]; p=0,5508) nicht besteht.

Für den PT Hypokaliämie wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Anzahl betroffener Organe festgestellt (p=0,0106). In der Subgruppe der Patienten mit zwei oder weniger betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,13 [0,04; 0,40]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit drei oder mehr betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,75 [0,29; 1,98]; p=0,5670) nicht besteht.

Für den PT Infektion der oberen Atemwege wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die frühere Behandlung mit Irinotecan festgestellt (p=0,0269). In der Subgruppe der Patienten mit früherer Behandlung mit Irinotecan ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,54]; p=0,0013) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der

Patienten ohne frühere Behandlung mit Irinotecan ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,42 [0,28; 7,28]; p=0,6735) nicht besteht.

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionstests: 0,0056)					
0	3/111 (2,7)	NE [NE; NE]	13/95 (13,7)	NE [NE; NE]	**0,11 [0,03; 0,42]; 0,0001**
1	21/105 (20,0)	NE [11,5; NE]	16/98 (16,3)	NE [8,5; NE]	0,90 [0,46; 1,74]; 0,7464
SOC Untersuchungen					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0080)					
Männlich	15/112 (13,4)	NE [NE; NE]	9/82 (11,0)	NE [NE; NE]	0,83 [0,36; 1,94]; 0,6672
Weiblich	5/104 (4,8)	NE [NE; NE]	21/111 (18,9)	NE [NE; NE]	**0,17 [0,06; 0,45]; <0,0001**

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CETUX: Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class

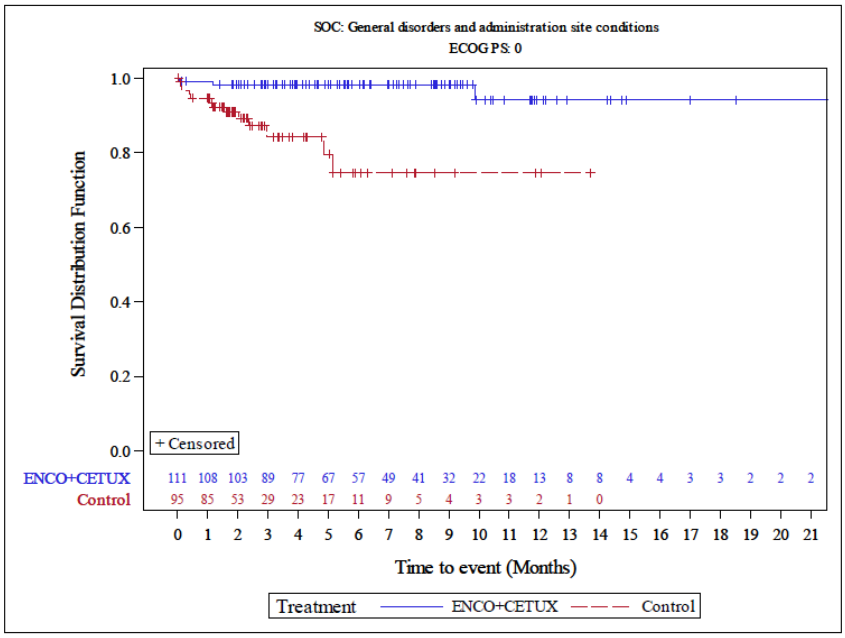


Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe ECOG-PS 0 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

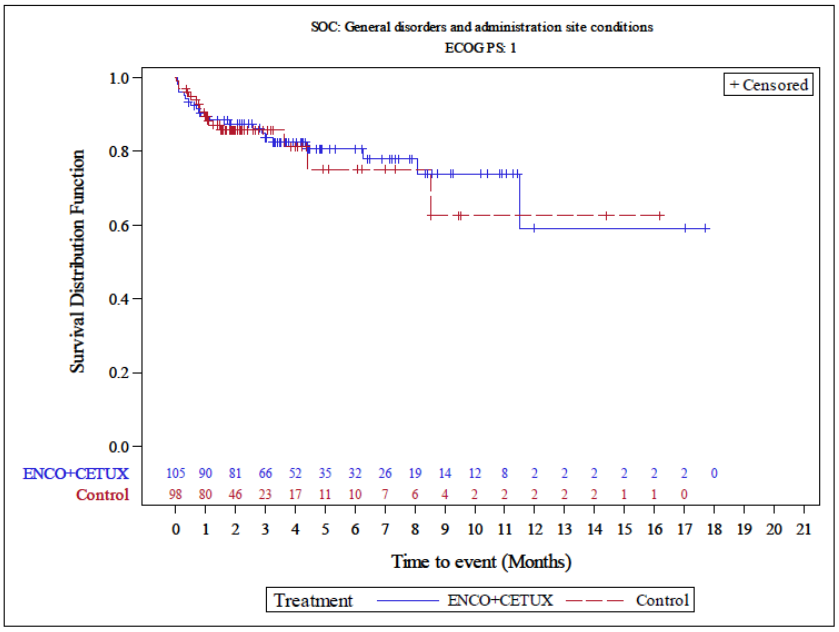


Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe ECOG-PS 1 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

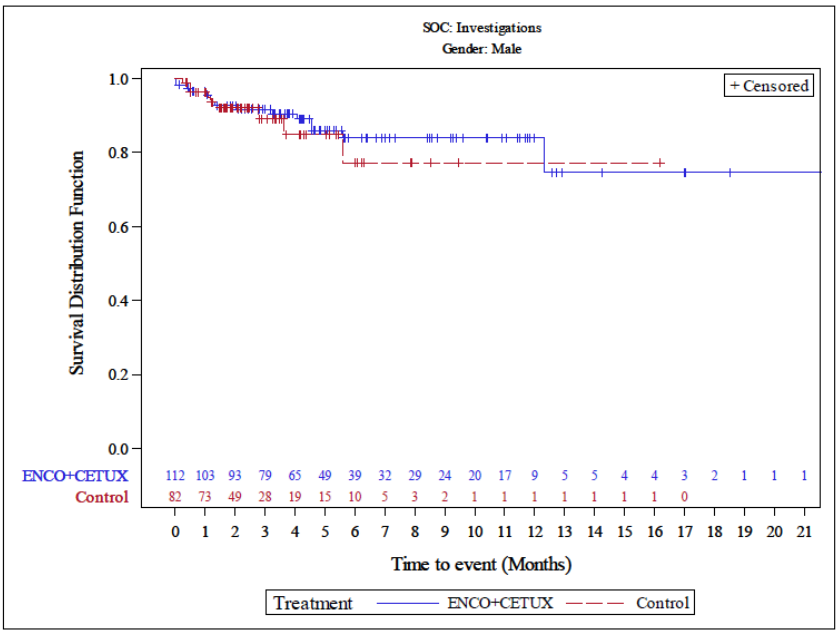


Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen – Subgruppe Geschlecht männlich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

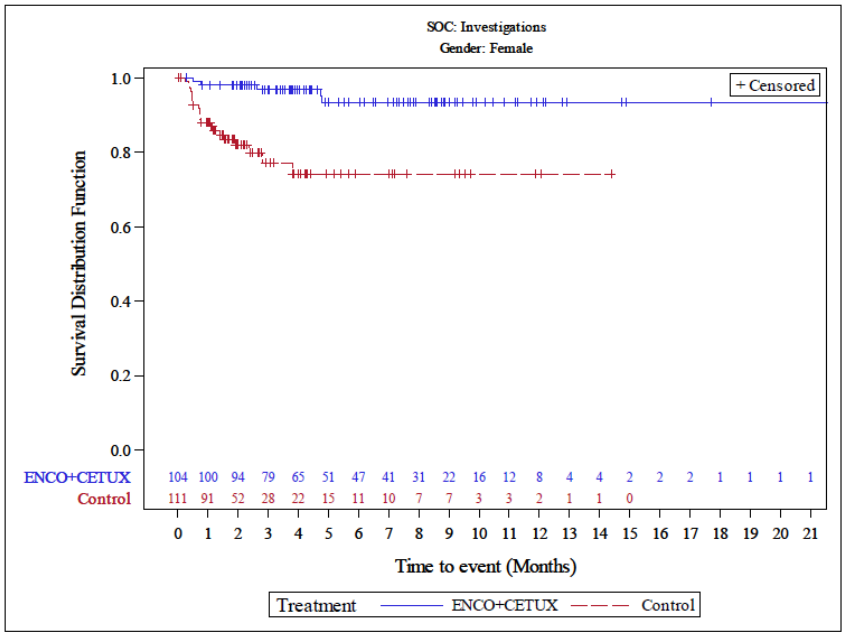


Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen – Subgruppe Geschlecht weiblich – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den ECOG-PS festgestellt (p=0,0056). In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,11 [0,03; 0,42]; p=0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,90 [0,46; 1,74]; p=0,7464) nicht besteht.

Für die SOC Untersuchungen wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das Geschlecht festgestellt (p=0,0080). In der Subgruppe der weiblichen Patienten ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,17 [0,06; 0,45]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der männlichen Patienten ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,83 [0,36; 1,94]; p=0,6672) nicht besteht.

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

BEACON CRC	ENCO/CETUX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]
PT Dermatitis akneiform (aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0300)					
<65 Jahre	41/134 (30,6)	13,0 [13,0; NE]	58/127 (45,7)	NE [0,8; NE]	**0,48 [0,32; 0,73]; 0,0004**
≥65 Jahre	23/82 (28,0)	NE [NE; NE]	14/66 (21,2)	NE [3,7; NE]	1,05 [0,53; 2,06]; 0,8940
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)					
CRP (p-Wert des Interaktionstests: 0,0230)					
>ULN	5/77 (6,5)	NE [NE; NE]	2/78 (2,6)	NE [NE; NE]	1,60 [0,31; 8,37]; 0,5728
≤ULN	5/137 (3,6)	NE [NE; NE]	12/111 (10,8)	NE [NE; NE]	**0,23 [0,08; 0,68]; 0,0043**
PT Myalgie (aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)					
CEA (p-Wert des Interaktionstests: 0,0472)					
>ULN	21/151 (13,9)	NE [NE; NE]	1/157 (0,6)	NE [NE; NE]	**20,21 [2,71; 150,77]; <0,0001**
≤ULN	11/65 (16,9)	NE [NE; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	1,48 [0,41; 5,36]; 0,5508

BEACON CRC	**ENCO/CETUX**		**Kontrolle**		**Behandlungsunterschied**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**$HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert[a]**
PT Hypokaliämie (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)					
Anzahl betroffener Organe (p-Wert des Interaktionstests: 0,0121)					
≤2	3/114 (2,6)	NE [NE; NE]	15/104 (14,4)	NE [NE; NE]	**0,13 [0,04; 0,47]; 0,0003**
≥3	8/102 (7,8)	NE [NE; NE]	6/89 (6,7)	NE [NE; NE]	0,86 [0,29; 2,51]; 0,7814

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

a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CETUX: Cetuximab; CRP: C-reaktives Protein; ENCO: Encorafenib; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; ULN: Obere Grenze des Normbereichs

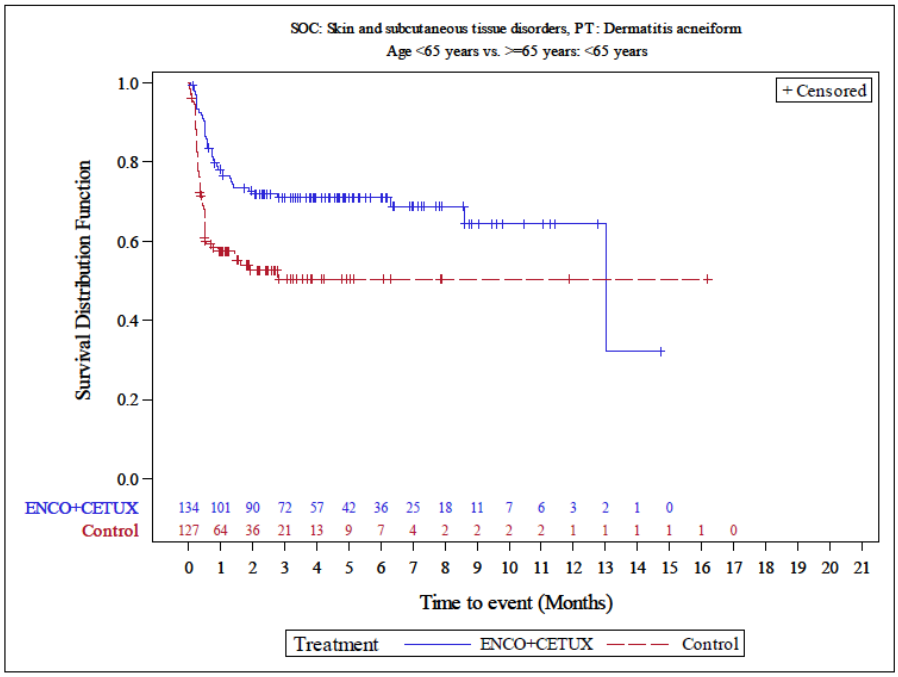


Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Dermatitis acneiform – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

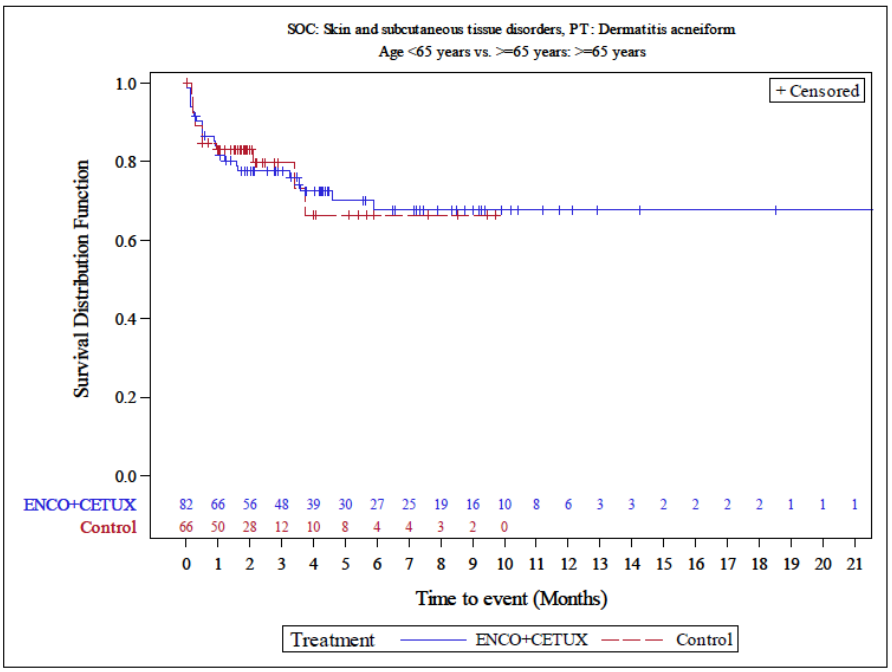


Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Dermatitis acneiform – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

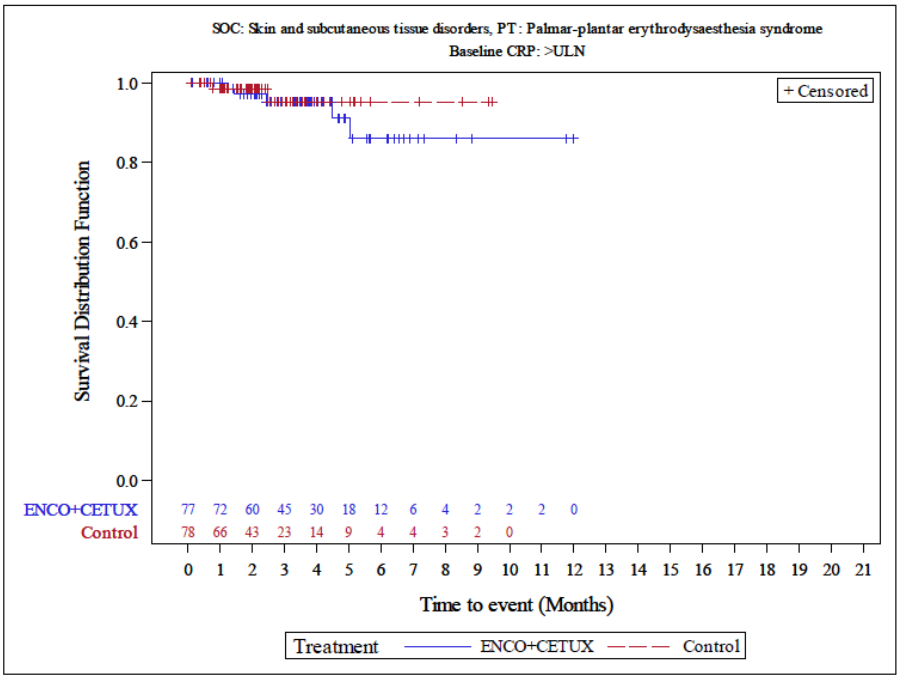


Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

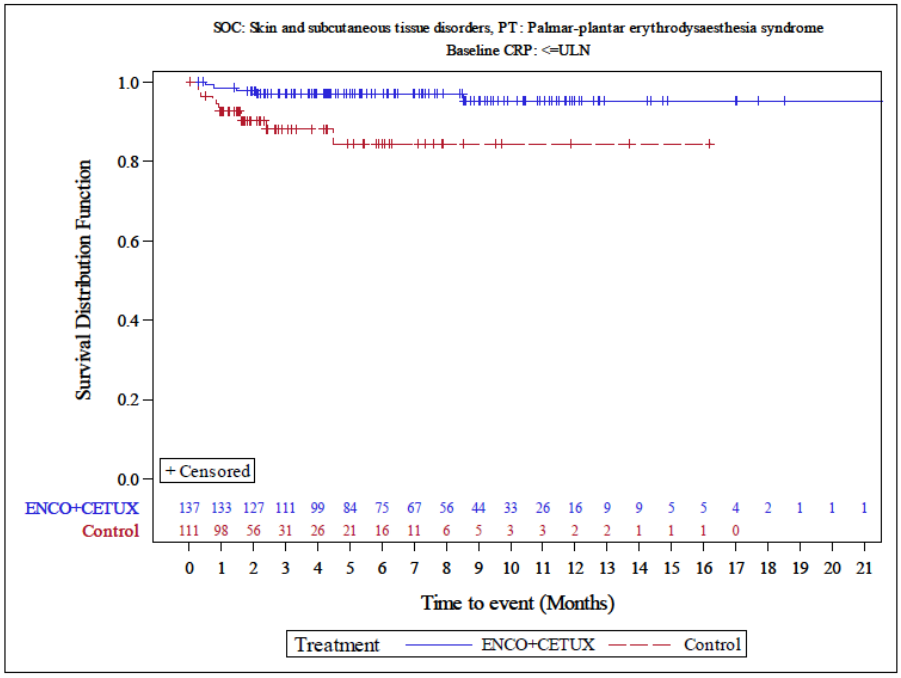


Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – Subgruppe CRP ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

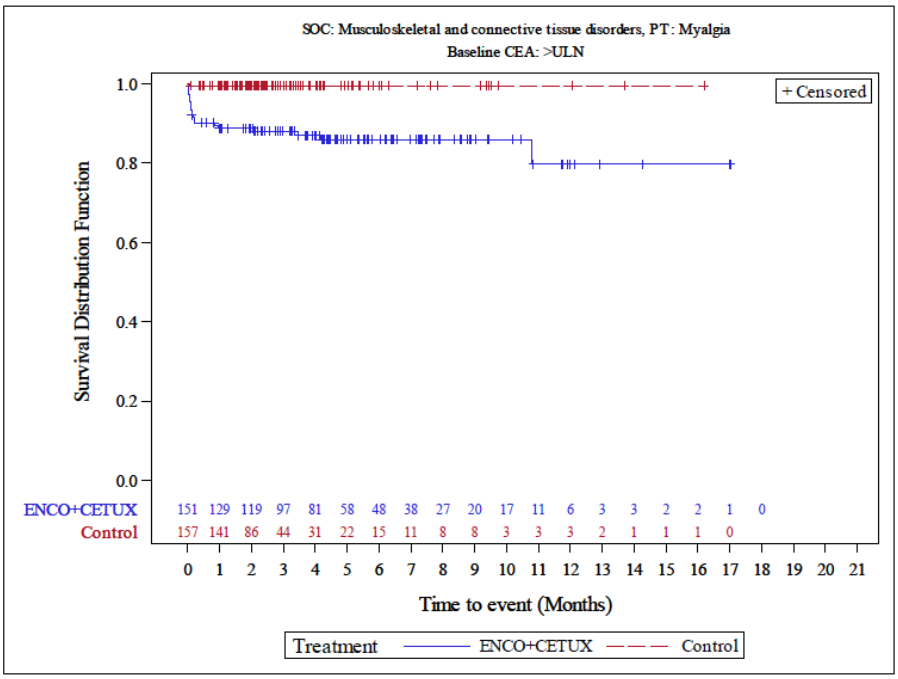


Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA >ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

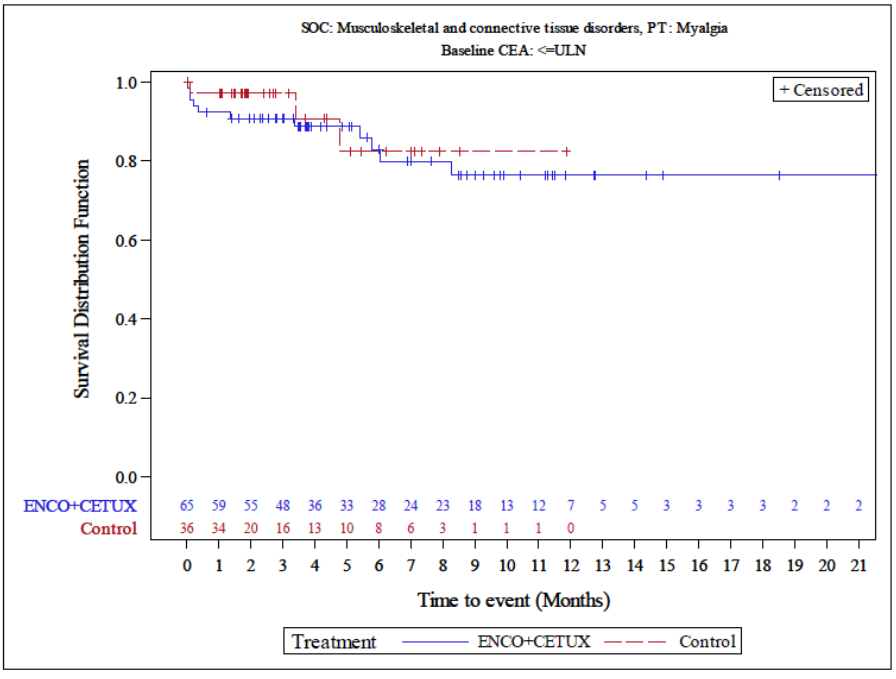


Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Myalgie – Subgruppe CEA ≤ULN – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

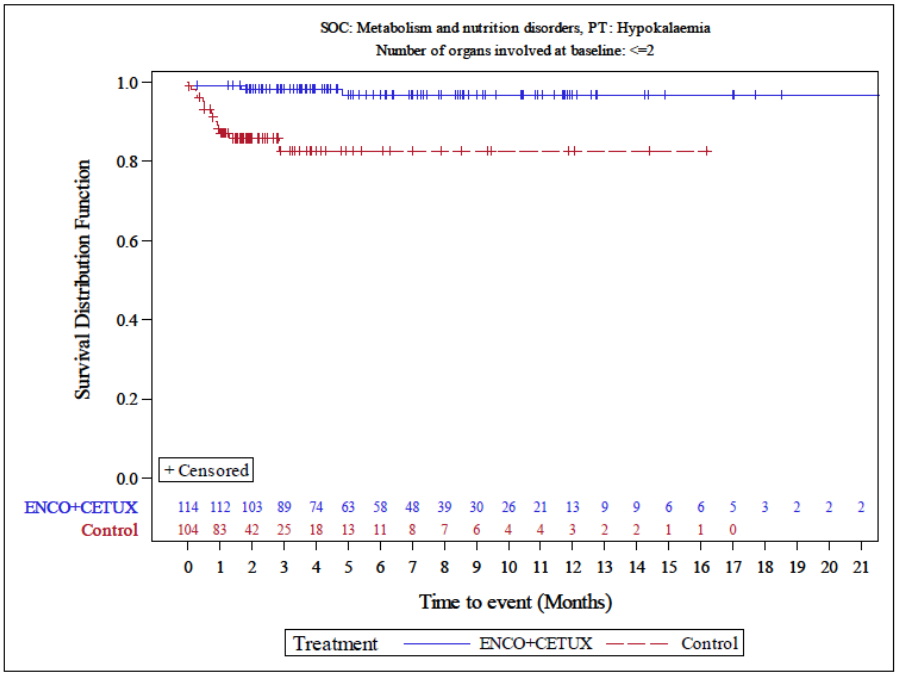


Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≤2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

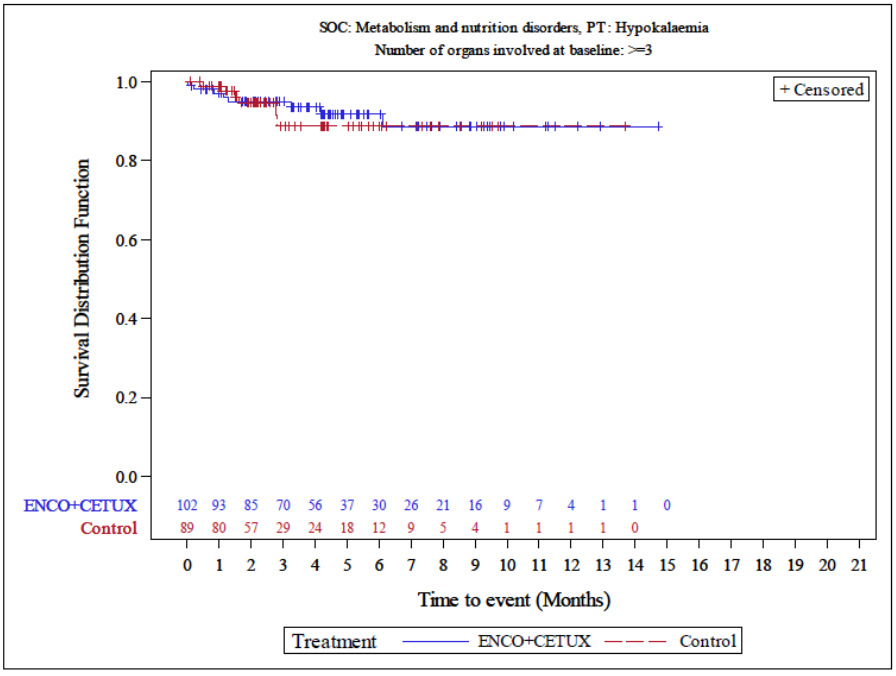


Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE mit dem PT Hypokaliämie – Subgruppe Anzahl betroffener Organe ≥3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für den PT Dermatitis akneiform wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das Alter festgestellt (p=0,0300). In der Subgruppe der Patienten <65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,48 [0,32; 0,73]; p=0,0004) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,05 [0,53; 2,06]; p=0,8940) nicht besteht.

Für den PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das CRP festgestellt (p=0,0230). In der Subgruppe der Patienten mit Baseline CRP ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,23 [0,08; 0,68]; p=0,0043) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CRP >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,60 [0,31; 8,37]; p=0,5728) nicht besteht.

Für den PT Myalgie wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den CEA festgestellt (p=0,0472). In der Subgruppe der Patienten mit Baseline CEA >ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 20,21 [2,71; 150,77]; p<0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit CEA ≤ULN ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 1,48 [0,41; 5,36]; p=0,5508) nicht besteht.

Für den PT Hypokaliämie wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Anzahl betroffener Organe festgestellt (p=0,0121). In der Subgruppe der Patienten mit zwei oder weniger betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,13 [0,04; 0,47]; p=0,0003) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von ENCO/CETUX, welcher in der Subgruppe der Patienten mit drei oder mehr betroffenen Organen ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,86 [0,29; 2,51]; p=0,7814) nicht besteht.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Studie BEACON CRC

A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/ Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer.

Quellen:

- Studienbericht (29)
- Registereinträge (26-28)
- Publikation (13, 25)
- Zusatzanalysen (30)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-94: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
NCT02928224 (BEACON CRC, ARRAY-818-302)	ja	nein[a]	laufend	Beginn[b]: 05/2017 Voraussicht-liches Ende: QIII-IV/2021	a) Triplett-Arm: Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab b) Dublett-Arm: Encorafenib + Cetuximab c) Kontroll-Arm: Wahl des Prüfarztes zwischen den Optionen Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab

a: Sponsor der Studie BEACON CRC ist die Firma Array BioPharma Inc. (Boulder, USA). Pierre Fabre und Array BioPharma Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® und Mektovi® für Europa und anderen Regionen geschlossen.

b: Randomisierung des ersten Patienten im Phase-III-Teil der Studie; die Safety-Lead-In-Phase wurde nicht berücksichtigt.

FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-94 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 15.04.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-94 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	-

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in zwei Schritten durchgeführt:

Zunächst wurde nach direkt vergleichenden RCT mit ENCO/CETUX gesucht. Dabei wurden Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab als mögliche Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

Im zweiten Schritt wurde daher nach Studien mit den im direkten Vergleich nicht abgedeckten Bestandteilen (bzw. Substanzklassen) der zVT und den Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab gesucht.

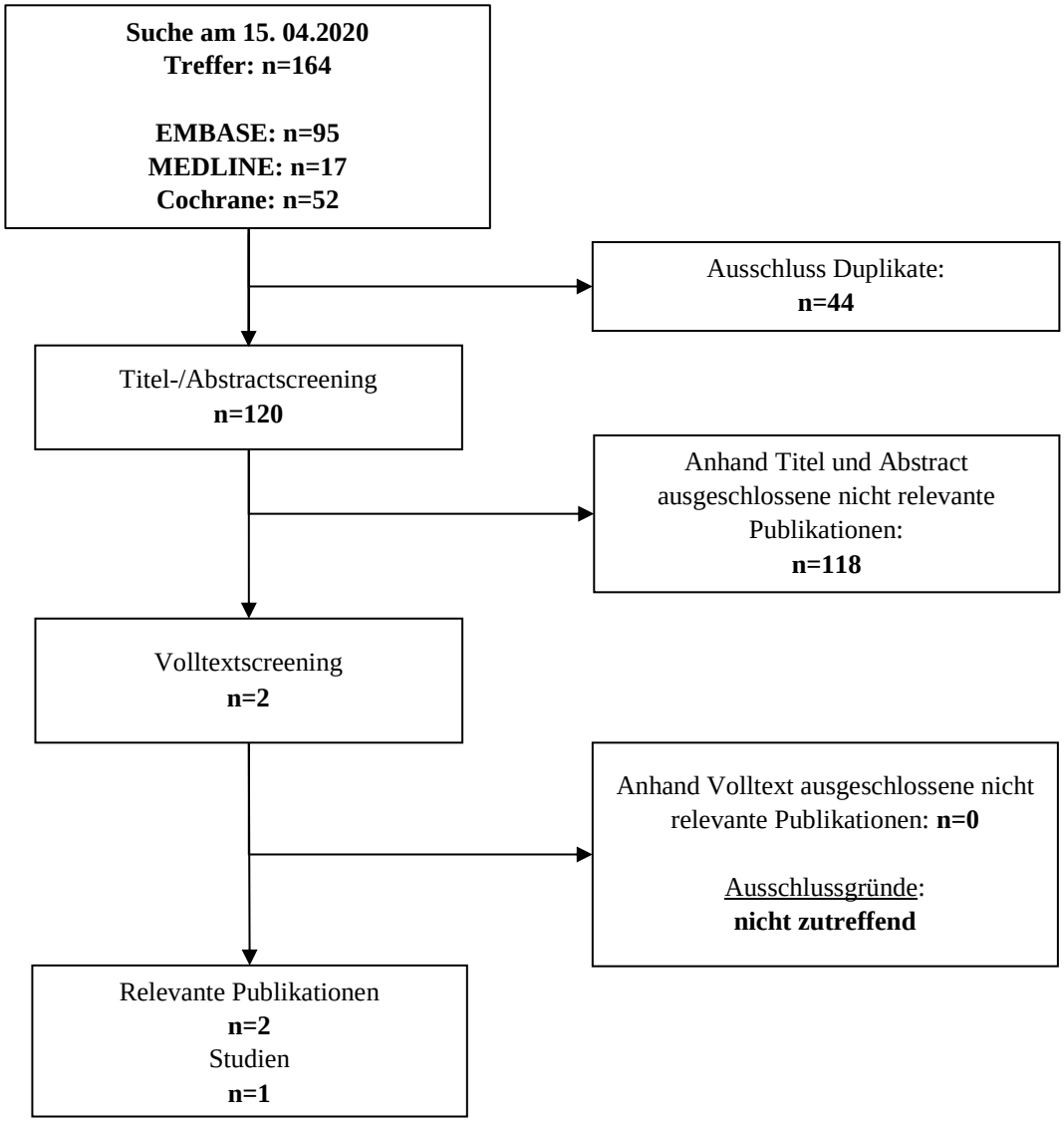


Abbildung 4-289: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib in Kombination mit Cetuximab für einen indirekten Vergleich

Die bibliografische Literaturrecherche zu Schritt 1 am 15.04.2020 ergab insgesamt 164 Treffer. Davon wurden 44 als Duplikate identifiziert. Von den verbliebenen 120 Treffern wurden 118 mittels Titel- und Abstract-Screening nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien ausgeschlossen. Es wurden 2 relevante Publikationen identifiziert, in denen Daten der Studie BEACON CRC präsentiert werden (13, 25).

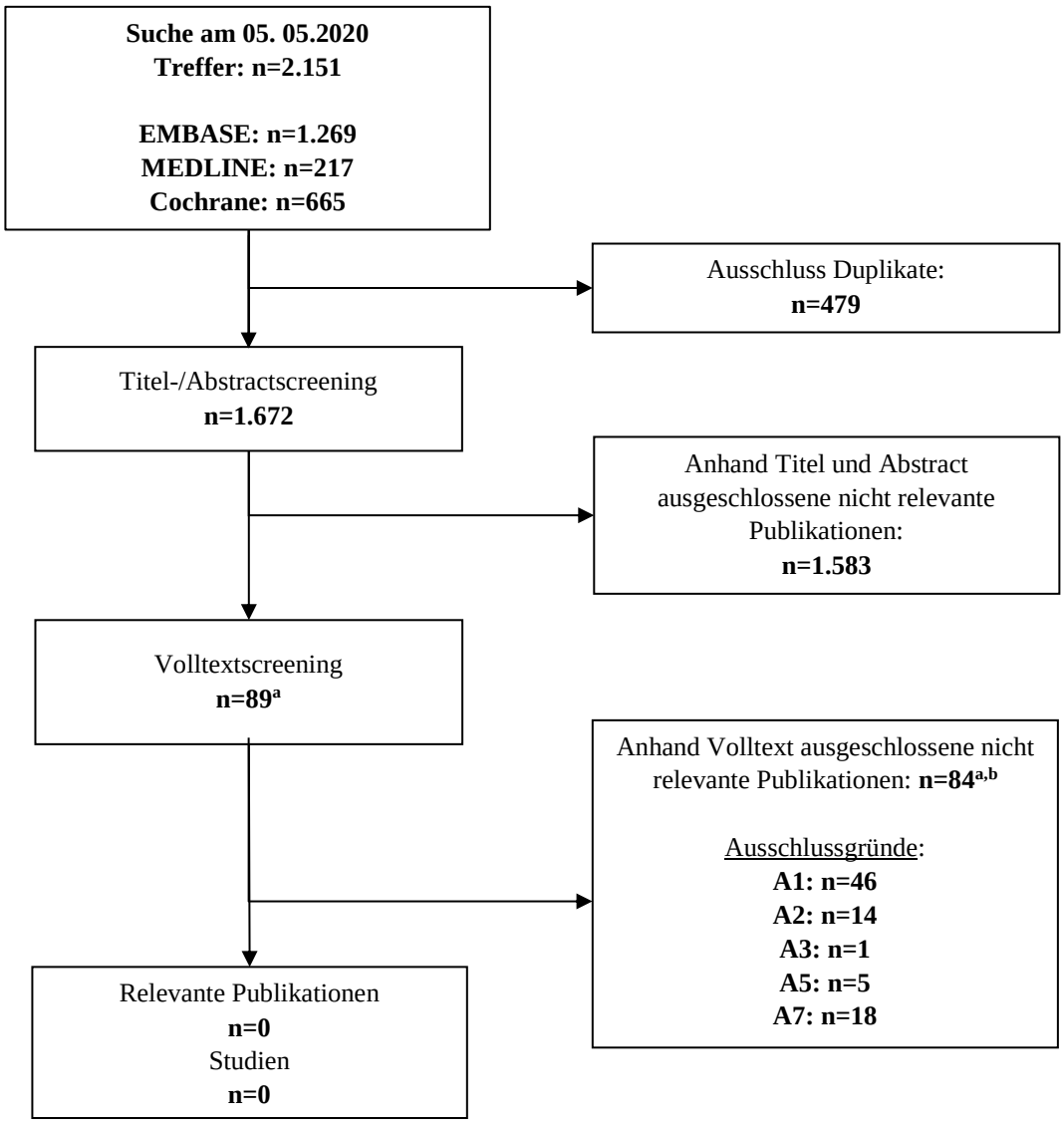


Abbildung 4-290: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit den Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab für einen adjustierten indirekten Vergleich

a: Fünf der im Rahmen des Volltextscreenings zu sichtenden Dokumente waren nicht verfügbar und konnten daher nicht beurteilt werden.

b: Von insgesamt 11 der im Volltext gesichteten Dokumente lag mögliches zugehöriges zusätzliches Material nicht vor, daher fand die Beurteilung nur anhand des jeweiligen Volltextes statt.

Die bibliografische Literaturrecherche zu Schritt 2 am 05.05.2020 ergab insgesamt 2.151 Treffer. Davon wurden 479 als Duplikate identifiziert. Von den verbliebenen 1.672 Treffern wurden 1.583 mittels Titel- und Abstract-Screening nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien ausgeschlossen. Von 89 im Volltext zu sichtenden Dokumenten standen fünf Dokumente nicht zur Verfügung und konnten daher nicht beurteilt werden. Von den im Volltext

gesichteten Dokumenten waren bei 11 Dokumenten mögliche zugehörige zusätzliche Materialien nicht verfügbar, hier fand die Beurteilung nur anhand des jeweiligen Volltextes statt. Es wurden keine relevanten Publikationen oder Studien identifiziert.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-94) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-96: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien mit ENCO/CETUX				
BEACON CRC	ClinicalTrials.gov (NCT02928224, (26)) EU-CTR (2015-005805-35, (27)) ICTRP (EUCTR2015-005805-35-GB, (28))	ja[b]	ja	laufend
Studien mit den Brückenkomparatoren[c]				
--	--	--	--	--

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

b: Sponsor der Studie BEACON CRC ist die Firma Array BioPharma Inc. (Boulder, USA). Pierre Fabre und Array BioPharma Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® und Mektovi® in Europa und anderen Regionen geschlossen.

c: Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-96 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 05.05.2020.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-94*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-97: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Studien mit ENCO/CETUX				
--	--	--	--	--
Studien mit den Brückenkomparatoren[b]				
--	--	--	--	--

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

b: Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Es wurden keine weiteren relevanten Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen der genannten Studien gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-97 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Informationen ist der 15.05.2020.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-98: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert (Studien mit ENCO/CETUX)						
BEACON CRC	ja	nein[e]	ja[e]	ja (29)	ja (26-28)	ja (13, 25, 30)
aktivkontrolliert (Studien mit den Brückenkomparatoren[f])						
--	--	--	--	--	--	--

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Sponsor der Studie BEACON CRC ist die Firma Array BioPharma Inc. (Boulder, USA). Pierre Fabre und Array BioPharma Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® und Mektovi® in Europa und anderen Regionen geschlossen.

f: Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab

CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mittels der Brückenkomparatoren Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab identifiziert. Daher konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Auf Basis einer umfassenden systematischen bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die RCT BEACON CRC als einzige relevante Studie zur Beurteilung des Zusatznutzens von ENCO/CETUX im Anwendungsgebiet identifiziert. Für die Zusatznutzenbewertung von ENCO/CETUX liegt demnach eine Studie der höchsten Evidenzstufe Ib vor. Die Phase-III-Zulassungsstudie BEACON CRC vergleicht das zu bewertende Arzneimittel mit der zVT – einer patientenindividuellen Therapie –, welche in der Studie als FOLFIRI/ Cetuximab bzw. Irinotecan/Cetuximab umgesetzt ist. Auf Basis der in Modul 3A (Abschnitt 3.1.2) beschriebenen Gründe weicht Pierre Fabre somit von der durch den G-BA festgelegten zVT ab. Die Wahl zwischen den Optionen FOLFIRI/Cetuximab oder Irinotecan/ Cetuximab traf der Prüfarzt vor der Randomisierung. Die Methodik der Studie entspricht internationalen Standards evidenzbasierter Medizin. Die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte gelten als valide und sind patientenrelevant. Des Weiteren wurden alle nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte in der Studie gemäß aktuellen Leitlinien und Standards erfasst. Insgesamt ist die Studie BEACON CRC somit als qualitativ hochwertig anzusehen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie BEACON CRC ist als niedrig einzustufen. Für das vorliegende Dossier werden – entsprechend der Zulassung für das zu bewertende Arzneimittel – die Behandlungsarme herangezogen, in welchem die Patienten mit der Zweifachkombination ENCO/CETUX bzw. mit der zVT behandelt werden. Die Analyse der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zeigt eine sehr gute Ausgewogenheit inkl. wesentlicher Patienten- und Krankheitscharakteristika wie Alter, ECOG-PS, Lokalisation des Primärtumors und dessen Resektionsstatus, Anzahl von Metastasierung betroffener Organe sowie Metastasenlokalisation (Leber, Lunge, Lymphknoten, Peritoneum/Omentum). Das Verzerrungspotenzial auf Basis des nutzenbewertungsrelevanten Vergleichs des ENCO/CETUX-Arms mit dem Kontroll-Arm der Studie BEACON CRC wird daher als niedrig eingeschätzt. (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Kategorien Mortalität (OS), Morbidität (u. a. PFS, Tumoransprechen) und UE (SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE) weisen eine hohe Ergebnissicherheit auf und werden entsprechend als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, PGIC, EORTC QLQ-C30 und FACT-C fand unverblindet statt, so dass ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte nicht ausgeschlossen werden kann. Auch für die Zeit bis zur Folgetherapie, PFS2, nicht schwere, nicht schwerwiegende und nicht zum Therapieabbruch führende UE muss aufgrund der fehlenden Verblindung von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Im Hinblick auf Studienqualität, Validität der Endpunkte sowie Evidenzstufe der herangezogenen Studie, weisen die vorgelegten Nachweise zur Zusatznutzenableitung von ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT eine hohe Aussagesicherheit auf und lassen auf Basis statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse für die Endpunkte OS, PFS und UE die Ableitung von Hinweisen zu. Dem erhöhten Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, PGIC, EORTC QLQ-C30 und FACT-C, der Zeit bis zur Folgetherapie, PFS2 und bestimmten UE wird entsprechend Rechnung getragen und die Aussagekraft bei der Ableitung des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab wurde am 02.06.2020 für die Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, zugelassen (2).

Die Datenlage zur Therapie von Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren ist limitiert, so dass die Leitlinien nur vereinzelt Empfehlungen für die Behandlung dieser Patientengruppe

aussprechen. Aufgrund der schlechten Prognose wird frühzeitig eine intensivierte Therapie (insbesondere FOLFOXIRI + Bevacizumab) oder auch der Einschluss in eine klinische Studie empfohlen (32). Nach Durchlaufen einer Erstlinientherapie profitieren die Patienten nur noch in geringem Maße von den bislang verfügbaren Folgetherapien (40). Eine eindeutige Standardtherapie für die Zweitlinie und spätere Therapielinien lässt sich nicht ableiten. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher für die Zweitlinientherapie sogar individuelle, nicht zugelassene Therapien, z. B. die Kombination aus BRAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor und Anti-EGFR-Antikörper oder den Einschluss in klinische Studien.

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab stellt die erste zielgerichtete Therapie speziell für erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation dar, für die aufgrund der schlechten Prognose und der limitierten Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen ein hoher medizinischer Bedarf besteht.

Beschreibung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab

Zur Zusatznutzenbewertung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab werden vorrangig die Daten des aktuellsten Datenschnitts vom 15.08.2019 der Zulassungsstudie BEACON CRC genutzt, auf Basis derer ein direkter Vergleich mit der zVT durchgeführt wurde. Da sich die Zulassung von Encorafenib auf die Kombinationstherapie mit Cetuximab beschränkt, werden im vorliegenden Dossier die Studienarme ENCO/CETUX und der Kontroll-Arm betrachtet.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität: OS
- Morbidität
    - PFS
    - Tumoransprechen: ORR, DOR, TTR
    - PFS2
    - TFST, TSST
    - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
    - Gesundheitszustand: PGIC
    - Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
    - EORTC QLQ-C30
    - FACT-C
- Verträglichkeit: UE
    - Gesamtraten der UE
        - Jegliche UE

- SUE
- Zum Therapieabbruch führende UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
- Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3)

o UESI (Gesamtrate sowie einzelne UESI getrennt nach jegliche UE, SUE, schwere UE und nicht schwere UE)

o Häufige UE nach SOC und PT

- SOC und PT für UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SOC und PT für nicht schwere UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für nicht schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der Studie BEACON CRC der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie kann hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ angesehen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der berichteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für das betrachtete Patientenkollektiv folglich gegeben.

Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien

Im Folgenden werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung fazitrelevanter Effektmodifikationen tabellarisch dargestellt und anschließend beschrieben.

Tabelle 4-110: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019)

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	HR_{strat}: 0,61 [0,48; 0,77]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Folgetherapie		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PFS (BICR)	HR_{strat}: 0,44 [0,35; 0,55]; <0,0001	
ORR (BICR)	OR_{strat}: 13,60 [4,76; 38,85]; <0,0001	
DOR (BICR)	HR_{strat}: 1,88 [0,40; 8,96]; 0,4266	
TTR (BICR)	HR_{strat}: 10,46 [3,75; 29,15]; <0,0001	
PFS2	HR_{strat}: 0,62 [0,48; 0,78]; <0,0001	
TFST	HR_{strat}: 0,61 [0,49; 0,75]; <0,0001	
TSST	HR_{strat}: 0,60 [0,48; 0,75]; <0,0001	
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (TTDD: MID 7 Punkte)	HR_{strat}: 0,47 [0,34; 0,64]; <0,0001	
EQ-5D VAS (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,48 [0,35; 0,66]; <0,0001	
PGIC[a]		
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 2 Tag 1, Patienten mit Verbesserung)	OR_{strat}: 2,07 [1,30; 3,31]; 0,0022	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 2 Tag 1, Patienten ohne Veränderung)	OR_{strat}: 0,65 [0,40; 1,07]; 0,0917	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 2 Tag 1, Patienten mit Verschlechterung)	OR_{strat}: 0,41 [0,19; 0,85]; 0,0177	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 3 Tag 1, Patienten mit Verbesserung)	OR_{strat}: 2,56 [1,33; 4,93]; 0,0048	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 3 Tag 1, Patienten ohne Veränderung)	OR_{strat}: 0,50 [0,25; 1,03]; 0,0614	
PGIC (Responderanalyse zu Zyklus 3 Tag 1, Patienten mit Verschlechterung)	OR_{strat}: 0,27 [0,08; 0,92]; 0,0359	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30		
Fatigue (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,44 [0,32; 0,59]; <0,0001	
Schmerz (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,53 [0,39; 0,73]; <0,0001	
Übelkeit und Erbrechen (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,28; 0,62]; <0,0001	
Atemnot (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,46 [0,32; 0,68]; <0,0001	
Schlaflosigkeit (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,75 [0,51; 1,09]; 0,1325	
Appetitlosigkeit (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,33 [0,23; 0,49]; <0,0001	
Obstipation (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,38 [0,24; 0,61]; <0,0001	
Diarrhoe (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,22 [0,14; 0,35]; <0,0001	
Finanzielle Belastung (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,74 [0,45; 1,24]; 0,2494	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,30; 0,58]; <0,0001	
Körperliche Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,43 [0,31; 0,59]; <0,0001	
Rollenfunktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,44 [0,32; 0,60]; <0,0001	
Kognitive Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,52 [0,36; 0,74]; 0,0003	
Emotionale Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,29; 0,62]; <0,0001	
Soziale Funktion (TTDD: MID 10 Punkte)	HR_{strat}: 0,57 [0,41; 0,79]; 0,0007	
FACT-C		
FACT-C Gesamtscore (TTDD: MID 5 Punkte)	HR_{strat}: 0,36 [0,27; 0,49]; <0,0001	
FACT-C Gesamtscore (TTDD: MID 8 Punkte)	HR_{strat}: 0,34 [0,25; 0,47]; <0,0001	
FACT-G Gesamtscore (TTDD: MID 3 Punkte)	HR_{strat}: 0,42 [0,32; 0,56]; <0,0001	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
FACT-G Gesamtscore (TTDD: MID 7 Punkte)	HR_{strat}: 0,37 [0,27; 0,52]; <0,0001	
CCS (TTDD: MID 2 Punkte)	HR_{strat}: 0,32 [0,23; 0,44]; <0,0001	
CCS (TTDD: MID 3 Punkte)	HR_{strat}: 0,30 [0,21; 0,44]; <0,0001	
TOI-C (TTDD: MID 4 Punkte)	HR_{strat}: 0,35 [0,26; 0,47]; <0,0001	
TOI-C (TTDD: MID 6 Punkte)	HR_{strat}: 0,33 [0,24; 0,45]; <0,0001	
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,93 [0,76; 1,13]; 0,3041	
SUE	$HR_{unstrat}$: 0,65 [0,47; 0,89]; 0,0075	
Zum Therapieabbruch führende UE	$HR_{unstrat}$: 0,36 [0,21; 0,63]; 0,0002	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,47 [0,36; 0,62]; <0,0001	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,21 [0,88; 1,67]; 0,2371	
Jegliche UESI	$HR_{unstrat}$: 0,96 [0,74; 1,25]; 0,7828	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse[b]		
Akutes Nierenversagen		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,00 [0,23; 4,37]; 0,9997	
SUE	$HR_{unstrat}$: 1,49 [0,28; 8,02]; 0,6429	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 3,26 [0,37; 28,89]; 0,2636	
Blutungen		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,58 [0,92; 2,72]; 0,0921	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,43 [0,83; 2,47]; 0,1991	
Abnormale Leberfunktionstests		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,46; 1,43]; 0,4672	
SUE	$HR_{unstrat}$: 1,28 [0,11; 14,81]; 0,8445	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,66 [0,24; 1,83]; 0,4243	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,86 [0,44; 1,68]; 0,6527	
Myopathie		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 4,84 [1,88; 12,48]; 0,0003	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 4,75 [1,84; 12,26]; 0,0004	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233	
Photosensitivität		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,20 [0,10; 13,80]; 0,8861	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,20 [0,10; 13,80]; 0,8861	
Hautausschlag		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,57; 1,16]; 0,2522	
Schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,24 [0,04; 1,37]; 0,0841	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,87 [0,60; 1,26]; 0,4631	
Schwere Hautreaktionen		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,05; 13,01]; 0,8827	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 0,81 [0,05; 13,01]; 0,8827	
Tachykardie		
Jegliche UE	$HR_{unstrat}$: 1,69 [0,60; 4,78]; 0,3138	
Nicht schwere UE	$HR_{unstrat}$: 1,05 [0,35; 3,18]; 0,9332	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	$HR_{unstrat}$: 0,64 [0,51; 0,80]; <0,0001	
PT Diarrhoe	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,33; 0,62]; <0,0001	
PT Übelkeit	$HR_{unstrat}$: 0,60 [0,44; 0,83]; 0,0016	
PT Abdominalschmerz	$HR_{unstrat}$: 0,64 [0,44; 0,94]; 0,0205	
PT Erbrechen	$HR_{unstrat}$: 0,58 [0,40; 0,84]; 0,0033	
PT Obstipation	$HR_{unstrat}$: 0,63 [0,40; 1,00]; 0,0478	
PT Stomatitis	$HR_{unstrat}$: 0,16 [0,08; 0,30]; <0,0001	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	$HR_{unstrat}$: 0,71 [0,57; 0,90]; 0,0050	
PT Dermatitis akneiform	$HR_{unstrat}$: 0,56 [0,40; 0,78]; 0,0006	
PT Hauthyperpigmentierung	$HR_{unstrat}$: 5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100	
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439	
PT Alopezie	$HR_{unstrat}$: 0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001	
PT Hautfissuren	$HR_{unstrat}$: 0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
PT Asthenie	$HR_{unstrat}$: 0,65 [0,44; 0,96]; 0,0283	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,09 [1,48; 2,96]; <0,0001	
PT Arthralgie	$HR_{unstrat}$: 10,16 [3,15; 32,79]; <0,0001	
PT Myalgie	$HR_{unstrat}$: 5,97 [2,10; 16,98]; 0,0002	
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	$HR_{unstrat}$: 3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075	
PT Rückenschmerzen	$HR_{unstrat}$: 0,49 [0,28; 0,84]; 0,0090	
PT Schmerzen in den Extremitäten	$HR_{unstrat}$: 6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	$HR_{unstrat}$: 2,05 [1,44; 2,92]; <0,0001	
PT Kopfschmerzen	$HR_{unstrat}$: 7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001	
PT Syndrom der ruhelosen Beine	$HR_{unstrat}$: 7,02 [0,89; 55,23]; 0,0315	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
PT Hypokaliämie	$HR_{unstrat}$: 0,31 [0,16; 0,61]; 0,0003	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
PT Paronychie	$HR_{unstrat}$: 0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003	
PT Infektion der oberen Atemwege	$HR_{unstrat}$: 0,38 [0,14; 0,97]; 0,0369	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
PT Lungenembolie	$HR_{unstrat}$: 0,16 [0,04; 0,58]; 0,0018	
SOC Untersuchungen		
PT Aspartataminotransferase erhöht	$HR_{unstrat}$: 0,29 [0,11; 0,77]; 0,0082	
PT Leukozytenzahl erniedrigt	$HR_{unstrat}$: 0,06 [0,01; 0,43]; 0,0001	
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	$HR_{unstrat}$: 0,04 [0,01; 0,28]; <0,0001	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	$HR_{unstrat}$: 9,03 [3,63; 22,50]; <0,0001	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	$HR_{unstrat}$: 0,41 [0,28; 0,61]; <0,0001	
PT Neutropenie	$HR_{unstrat}$: 0,05 [0,01; 0,15]; <0,0001	
SOC Augenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,93 [1,41; 6,09]; 0,0025	
PT Sehen verschwommen	$HR_{unstrat}$: 6,74 [0,85; 53,38]; 0,0372	
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	$HR_{unstrat}$: 0,58 [0,36; 0,93]; 0,0233	
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	$HR_{unstrat}$: 0,40 [0,26; 0,61]; <0,0001	
PT Diarrhoe	$HR_{unstrat}$: 0,14 [0,05; 0,35]; <0,0001	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	$HR_{unstrat}$: 0,49 [0,28; 0,86]; 0,0108	
PT Asthenie	$HR_{unstrat}$: 0,38 [0,15; 1,00]; 0,0441	
SOC Untersuchungen	$HR_{unstrat}$: 0,39 [0,22; 0,70]; 0,0012	
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	$HR_{unstrat}$: 0,05 [0,01; 0,35]; <0,0001	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	$HR_{unstrat}$: 0,51 [0,27; 0,96]; 0,0347	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	$HR_{unstrat}$: 0,20 [0,11; 0,38]; <0,0001	
PT Neutropenie	$HR_{unstrat}$: 0,06 [0,01; 0,28]; <0,0001	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	$HR_{unstrat}$: 0,29 [0,13; 0,68]; 0,0024	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	$HR_{unstrat}$: 0,37 [0,14; 0,96]; 0,0346	
Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[c]		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
PT Dermatitis akneiform	$HR_{unstrat}$: 0,60 [0,42; 0,84]; 0,0030	
PT Hauthyperpigmentierung	$HR_{unstrat}$: 5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100	
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	$HR_{unstrat}$: 0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233	
PT Alopezie	$HR_{unstrat}$: 0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001	
PT Hautfissuren	$HR_{unstrat}$: 0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT Übelkeit	$HR_{unstrat}$: 0,62 [0,45; 0,85]; 0,0030	
PT Diarrhoe	$HR_{unstrat}$: 0,62 [0,45; 0,86]; 0,0044	
PT Erbrechen	$HR_{unstrat}$: 0,62 [0,42; 0,91]; 0,0131	
PT Stomatitis	$HR_{unstrat}$: 0,19 [0,10; 0,36]; <0,0001	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,01 [1,39; 2,89]; 0,0001	
PT Arthralgie	$HR_{unstrat}$: 9,67 [2,99; 31,29]; <0,0001	
PT Myalgie	$HR_{unstrat}$: 5,86 [2,05; 16,69]; 0,0002	
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	$HR_{unstrat}$: 3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075	
PT Rückenschmerzen	$HR_{unstrat}$: 0,45 [0,26; 0,81]; 0,0062	
PT Schmerzen in den Extremitäten	$HR_{unstrat}$: 6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	$HR_{unstrat}$: 1,96 [1,36; 2,83]; 0,0003	
PT Kopfschmerzen	$HR_{unstrat}$: 7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001	
PT Syndrom der ruhelosen Beine	$HR_{unstrat}$: 7,02 [0,89; 55,23]; 0,0315	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
PT Hypokaliämie	$HR_{unstrat}$: 0,34 [0,16; 0,71]; 0,0029	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
PT Paronychie	$HR_{unstrat}$: 0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	$HR_{unstrat}$: 13,47 [4,21; 43,11]; <0,0001	
SOC Untersuchungen		
PT Aspartataminotransferase erhöht	$HR_{unstrat}$: 0,33 [0,11; 0,96]; 0,0328	
SOC Augenerkrankungen	$HR_{unstrat}$: 2,86 [1,38; 5,95]; 0,0033	
PT Sehen verschwommen	$HR_{unstrat}$: 6,74 [0,85; 53,38]; 0,0372	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
PT Neutropenie	$HR_{unstrat}$: 0,04 [0,00; 0,29]; <0,0001	

BEACON CRC	ENCO/CETUX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a: Es werden nur die PGIC-Daten zu denjenigen Zyklen dargestellt, in denen sich mindestens eine signifikante Veränderung zeigte. b: Es wurden nur die UESI der Kategorien UE, SUE, schwere UE und nicht schwere UE dargestellt, für die der Effektschätzer berechenbar war. c: Für die Analysen nach SOC und PT wurden nur die statistisch signifikanten Ergebnisse dargestellt. BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; CCS: Kolonkarzinom-spezifische Subskala; CETUX: Cetuximab; DOR: Dauer des Ansprechens; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI-C: FACT-C Trial Outcome Index; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; TTDD: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala		

Mortalität: Gesamtüberleben

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 waren im ENCO/CETUX-Arm 128 Todesfälle (58,2%) und im Kontroll-Arm 157 Todesfälle (71,0%) aufgetreten. Das mediane OS betrug im ENCO/CETUX-Arm 9,3 Monate, im Kontroll-Arm waren es 5,9 Monate. Damit wurde das mediane OS im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 3,4 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX (HR_{strat} [95%-KI]: 0,61 [0,48; 0,77]; p<0,0001).

Der deutliche Vorteil im OS unter ENCO/CETUX stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei der Behandlung von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie dar. Die Kombinationstherapie ENCO/CETUX ist somit ein wichtiger Baustein, um den dringenden therapeutischen Bedarf nach einer lebensverlängernden Therapie bei diesen Patienten zu decken.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT.

Morbidität

PFS (BICR)

Vorbehandelte Patienten mit mKRK und einer BRAF-V600E-Mutation profitierten bisher nur noch in geringem Maße von den bis dato verfügbaren Folgetherapien (13). Soweit möglich erhalten diese Patienten in der Erstlinie eine intensive Therapie mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab, so dass in solchen Fällen bereits ein relevanter Teil der bislang zur Verfügung stehenden Therapeutika ausgeschöpft ist. Mit jeder weiteren Therapielinie verringert sich die Anzahl der noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, so dass eine Progression des

Tumors neben der möglichen Verschlechterung der Symptomatik bis hin zur lebensbedrohlichen Situation auch eine enorme psychische Belastung für die Patienten darstellt. Eine Verlängerung des PFS ist daher in hohem Maße patientenrelevant.

Das mediane PFS nach BICR betrug im ENCO/CETUX-Arm 4,3 Monate, im Kontroll-Arm waren es 1,5 Monate. Damit wurde das mediane PFS im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 2,8 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,35; 0,55]; p<0,0001).

Tumoransprechen (BICR): ORR, DOR, TTR

Unter Tumoransprechen werden die Endpunkte ORR (bestätigtes Ansprechen), DOR und TTR betrachtet.

Das Tumoransprechen stellt ein bedeutsames Therapieziel in der Onkologie dar (7). Als Parameter für die Morbidität des Patienten und das Fortschreiten der Erkrankung ist dieser Endpunkt direkt patientenrelevant.

Insgesamt wiesen 43 Patienten (19,5%) im ENCO/CETUX-Arm und 4 Patienten (1,8%) im Kontroll-Arm ein bestätigtes Ansprechen (CR oder PR als BOR) gemäß BICR auf. Bei Betrachtung der Inzidenzanalyse zeigt sich hinsichtlich der ORR ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (OR_{strat} [95%-KI]: 13,60 [4,76; 38,85]; p<0,0001).

Die mediane DOR betrug in beiden Behandlungsarmen 5,6 Monate, und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR_{strat} [95%-KI]: 1,88 [0,40; 8,96]; p=0,4266). Da in die Analyse nur Patienten mit einem Ansprechen eingingen, ist das Ergebnis aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten mit Ansprechen im Kontroll-Arm allerdings nur eingeschränkt interpretierbar.

Die mediane TTR wurde in beiden Behandlungsarmen bisher noch nicht erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 10,46 [3,75; 29,15]; p<0,0001).

Für die 43 Patienten im ENCO/CETUX-Arm mit Ansprechen betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,5 Monate, bei den 4 Patienten im Kontroll-Arm mit Ansprechen betrug sie 2,0 Monate (deskriptive Analyse).

PFS2

PFS2 erfasst im Unterschied zum Endpunkt PFS auch Effekte der Studienmedikation, die über den Zeitraum der Behandlung hinausgehen und beispielsweise die Wirksamkeit weiterer Therapien beeinflussen (5, 12). Wie schon beim PFS ist auch eine Verlängerung des PFS2 patientenrelevant, da eine Progression des Tumors neben der möglichen Verschlechterung der Symptomatik bis hin zur lebensbedrohlichen Situation auch eine enorme psychische Belastung für die Patienten darstellt.

Das mediane PFS2 betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,3 Monate, im Kontroll-Arm 5,3 Monate. Damit wurde das mediane PFS2 im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 3,0 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,78]; p<0,0001). Die Verlängerung des medianen PFS unter ENCO/CETUX um 2,8 Monate bleibt somit auch im medianen PFS2 erhalten.

TFST, TSST

Wie bereits beschrieben, profitieren Patienten mit mKRK und einer BRAF-V600E-Mutation nur noch in geringem Maße von den bislang verfügbaren späteren Therapielinien (13). Mit jeder weiteren Therapielinie verringert sich die Anzahl der noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Zudem sind die Therapien, insbesondere die Chemotherapien, mit zum Teil starken und belastenden Nebenwirkungen verbunden. Die Auswertung der Folgetherapien im Rahmen der Studie BEACON CRC zeigte, dass die meisten Folgetherapie-Regime (erste und zweite Folgetherapie) Chemotherapeutika enthielten. Ein Hinauszögern der nächsten Therapielinie mit entsprechend zu erwartenden chemotherapeutischen Nebenwirkungen ist somit in mehrfacher Hinsicht patientenrelevant und erstrebenswert, da weitere (neue) Nebenwirkungen vermieden werden, während für spätere Therapielinien in der Zukunft noch Behandlungsmöglichkeiten aufgespart werden.

Die mediane TFST betrug im ENCO/CETUX-Arm 5,6 Monate, im Kontroll-Arm 3,0 Monate. Damit wurde die mediane TFST im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 2,6 Monate verlängert und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,75]; p<0,0001).

Die mediane TSST betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,8 Monate, im Kontroll-Arm 5,1 Monate. Damit wurde die mediane TSST im ENCO/CETUX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 3,7 Monate verlängert, und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT (HR_{strat} [95%-KI]: 0,60 [0,48; 0,75]; p<0,0001).

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Die Beurteilung des Gesundheitszustands erfolgt durch die Patienten selbst und stellt damit einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um die MID 7 Punkte bzw. die MID 10 Punkte der EQ-5D VAS betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,8 Monate, im Kontroll-Arm 4,4 Monate. Damit wurde die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung im ENCO/CETUX-Arm im Median um 4,4 Monate verlängert im Vergleich zum Kontroll-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX sowohl unter Verwendung der MID von 7 Punkten (HR_{strat} [95%-KI]: 0,47 [0,34; 0,64]; p<0,0001) als auch unter Verwendung der MID von 10 Punkten (HR_{strat} [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,66]; p<0,0001).

PGIC

Der Fragebogen PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, das den Behandlungserfolg aus Sicht des Patienten beurteilt. Er stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die Responderanalyse des PGIC zeigt zu Zyklus 2 Tag 1 einen statistisch signifikanten Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung (OR_{strat} [95%-KI]: 2,07 [1,30; 3,31]; p=0,0022) und entsprechend hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (OR_{strat} [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,85]; p=0,0177).

Auch zu Zyklus 3 Tag 1 zeigt sich eine statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX im Vergleich zum Kontroll-Arm hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung (OR_{strat} [95%-KI]: 2,56 [1,33; 4,93]; p=0,0048) und entsprechend des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (OR_{strat} [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,92]; p=0,0359).

Für die anderen Zyklen zeigt sich für keine der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30

Die Beurteilung der Symptomatik erfolgt durch die Patienten selbst und stellt damit einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für die überwiegende Mehrheit der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomskalen und Einzelsymptome liegen hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT vor:

- Symptomskala **Fatigue**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,59]; p<0,0001
- Symptomskala **Schmerz**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,53 [0,39; 0,73]; p<0,0001
- Symptomskala **Übelkeit / Erbrechen**: ... HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,28; 0,62]; p<0,0001
- Symptom **Atemnot**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,46 [0,32; 0,68]; p<0,0001
- Symptom **Appetitlosigkeit**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,33 [0,23; 0,49]; p<0,0001
- Symptom **Obstipation**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,38 [0,24; 0,61]; p<0,0001
- Symptom **Diarrhoe**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,22 [0,14; 0,35]; p<0,0001

Lediglich in Bezug auf das Symptom Schlaflosigkeit und die finanzielle Belastung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ENCO/CETUX und der zVT. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von ENCO/CETUX liegen für keine der Symptomskalen und Symptome vor.

Insgesamt betrachtet zeigen die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 eine wesentliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter der Behandlung mit ENCO/CETUX und somit eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT.

Fazit zur Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT, der vor allem auf einer Verzögerung der Krankheitsprogression, einem verbesserten Tumoransprechen, einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie sowie einer Verzögerung der Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Symptomatik beruht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität wurde mittels des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) erhoben. Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht der Patienten stellt einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.

Bezüglich des globalen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für alle untersuchten Skalen durchweg statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT:

- **Globaler Gesundheitsstatus**:..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,58]; p<0,0001
- Funktionsskala **körperliche Funktion**: .. HR_{strat} [95%-KI]: 0,43 [0,31; 0,59]; p<0,0001
- Funktionsskala **Rollenfunktion**:..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,60]; p<0,0001
- Funktionsskala **kognitive Funktion**: ..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,74]; p=0,0003
- Funktionsskala **emotionale Funktion**: ... HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,29; 0,62]; p<0,0001
- Funktionsskala **soziale Funktion**:..... HR_{strat} [95%-KI]: 0,57 [0,41; 0,79]; p=0,0007

FACT-C

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der untersuchten Patienten wurde darüber hinaus auch mittels des indikationsspezifischen Fragebogens FACT-C abgebildet, welcher sich aus dem generischen Grundmodul FACT-G und einer weiteren indikationsspezifischen Subskala (CCS) zusammensetzt. Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht der Patienten stellt einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.

Es zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung durchweg statistisch signifikante Vorteile zugunsten von ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT:

- **FACT-C Gesamtscore**
  MID 5 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; p<0,0001
  MID 8 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,34 [0,25; 0,47]; p<0,0001

- **FACT-G Gesamtscore**
  MID 3 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,56]; p<0,0001
  MID 7 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,37 [0,27; 0,52]; p<0,0001

- **CCS** des FACT-C
  MID 2 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,44]; p<0,0001
  MID 3 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,30 [0,21; 0,44]; p<0,0001

- **TOI-C** des FACT-C
  MID 4 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,35 [0,26; 0,47]; p<0,0001
  MID 6 Punkte: HR_{strat} [95%-KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; p<0,0001

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersuchten Skalen und Module der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-C zeigen sich Vorteile für die Therapie mit ENCO/CETUX. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT, der auf einer Verzögerung der Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands, der allgemeinen Funktionen (körperlich, kognitiv, emotional, sozial sowie Rollenfunktion) und der indikationsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden sämtliche UE erfasst, die während der Behandlungsphase und bis 30 Tage nach Ende der Therapie auftraten oder sich verschlechterten. Darüber hinaus wurden SUE, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden konnte, auch über diesen Zeitraum hinaus berichtet. Um den Behandlungsunterschied abzubilden, wird jeweils die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses analysiert und – soweit berechenbar – werden die HR als Effektschätzer herangezogen.

Gesamtraten

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von ENCO/CETUX zeigen sich für die Gesamtraten der SUE ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,89]; p=0,0075), der zum Therapieabbruch führenden UE ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,36 [0,21; 0,63]; p=0,0002) sowie der schweren UE ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,47 [0,36; 0,62]; p<0,0001). Hinsichtlich der Gesamtrate UE und der Gesamtrate nicht schwerer UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der Gesamtrate der UESI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (weder für die UESI insgesamt noch für schwerwiegende, schwere oder nicht schwere UESI).

Bei Betrachtung der einzelnen UESI zeigt sich für Myopathie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von ENCO/CETUX (jegliche UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 4,84 [1,88; 12,48]; p=0,0003; nicht schwere UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 4,75 [1,84; 12,26]; p=0,0004). Der Großteil der Ereignisse war nicht schwer; eine schwere Myopathie kam nur in einem Fall im ENCO/CETUX-Arm vor (kein Fall im Kontroll-Arm); SUE kamen nicht vor.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX liegt für das palmar-plantare Erythrodysästhesiesyndrom vor. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von ENCO/CETUX (jegliche UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,45 [0,20; 1,00]; p=0,0439; nicht schwere UE: $HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,90]; p=0,0233). Der Großteil der Ereignisse war nicht schwer; ein schweres Ereignis kam nur in einem Fall im ENCO/CETUX-Arm vor (kein Fall im Kontroll-Arm); SUE kamen nicht vor.

Für alle weiteren UESI bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Bei den häufigen UE nach SOC und PT (jegliche UE) zeigen sich für eine Vielzahl an SOC und PT statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ***zugunsten*** von ENCO/CETUX (jeweils Angabe von $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert):

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (0,64 [0,51; 0,80]; p<0,0001)
  - PT Diarrhoe (0,45 [0,33; 0,62]; p<0,0001)
  - PT Übelkeit (0,60 [0,44; 0,83]; p=0,0016)
  - PT Erbrechen (0,58 [0,40; 0,84]; p=0,0033)
  - PT Stomatitis (0,16 [0,08; 0,30]; p<0,0001)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (0,71 [0,57; 0,90]; p=0,0050)
  - PT Dermatitis akneiform (0,56 [0,40; 0,78]; p=0,0006)
  - PT Alopezie (0,20 [0,09; 0,44]; p<0,0001)
  - PT Hautfissuren (0,28 [0,12; 0,69]; p=0,0032)
- PT Rückenschmerzen (0,49 [0,28; 0,84]; p=0,0090)
- PT Hypokaliämie (0,31 [0,16; 0,61]; p=0,0003)
- PT Paronychie (0,27 [0,13; 0,57]; p=0,0003)
- PT Lungenembolie (0,16 [0,04; 0,58]; p=0,0018)
- PT Aspartataminotransferase erhöht (0,29 [0,11; 0,77]; p=0,0082)
- PT Leukozytenzahl erniedrigt (0,06 [0,01; 0,43]; p=0,0001)
- PT Neutrophilenzahl erniedrigt (0,04 [0,01; 0,28]; p<0,0001)
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (0,41 [0,28; 0,61]; p<0,0001)
  - PT Neutropenie (0,05 [0,01; 0,15]; p<0,0001)

Statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ***zuungunsten*** von ENCO/CETUX zeigen sich für die folgenden SOC und PT (jeweils Angabe von $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert):

- PT Hauthyperpigmentierung (5,59 [1,28; 24,43]; p=0,0100)
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (2,09 [1,48; 2,96]; p<0,0001)
    - PT Arthralgie (10,16 [3,15; 32,79]; p<0,0001)
    - PT Myalgie (5,97 [2,10; 16,98]; p=0,0002)
    - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (3,43 [1,32; 8,96]; p=0,0075)
    - PT Schmerzen in den Extremitäten (6,99 [1,63; 29,88]; p=0,0025)
- SOC Erkrankungen des Nervensystems (2,05 [1,44; 2,92]; p<0,0001)
    - PT Kopfschmerzen (7,27 [2,87; 18,42]; p<0,0001)
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (9,03 [3,63; 22,50]; p<0,0001)
- SOC Augenerkrankungen (2,93 [1,41; 6,09]; p=0,0025)

Für alle weiteren häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten und zusatznutzenrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den häufigen SUE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen *zugunsten* von ENCO/CETUX ($HR_{unstrat}$ [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,93]; p=0,0233); dieser Unterschied ist auch zusatznutzenrelevant. Für alle weiteren häufigen SUE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Unterschiede *zuungunsten* von ENCO/CETUX kommen entsprechend in dieser Kategorie nicht vor.

Auch bei den häufigen schweren UE zeigen sich für einige SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede *zugunsten* von ENCO/CETUX (jeweils Angabe von $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert); diese Unterschiede sind auch zusatznutzenrelevant:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (0,40 [0,26; 0,61]; p<0,0001)
    - PT Diarrhoe (0,14 [0,05; 0,35]; p<0,0001)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (0,49 [0,28; 0,86]; p=0,0108)
    - PT Asthenie (0,38 [0,15; 1,00]; p=0,0441)
- SOC Untersuchungen (0,39 [0,22; 0,70]; p=0,0012)
    - PT Neutrophilenzahl erniedrigt (0,05 [0,01; 0,35]; p<0,0001)
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (0,51 [0,27; 0,96]; p=0,0347)
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (0,20 [0,11; 0,38]; p<0,0001)

  - PT Neutropenie (0,06 [0,01; 0,28]; p<0,0001)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (0,29 [0,13; 0,68]; p=0,0024)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (0,37 [0,14; 0,96]; p=0,0346)

Für alle weiteren häufigen schweren UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Unterschiede ***zuungunsten*** von ENCO/CETUX kommen entsprechend in dieser Kategorie nicht vor.

Bei den häufigen nicht schweren UE nach SOC und PT zeigen sich ebenfalls für mehrere PT statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ***zugunsten*** von ENCO/CETUX (jeweils Angabe von $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert):

- PT Dermatitis akneiform (0,60 [0,42; 0,84]; p=0,0030)
- PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (0,40 [0,17; 0,90]; p=0,0233)
- PT Alopezie (0,20 [0,09; 0,44]; p<0,0001)
- PT Hautfissuren (0,28 [0,12; 0,69]; p=0,0032)
- PT Übelkeit (0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0030)
- PT Diarrhoe (0,62 [0,45; 0,86]; p=0,0044)
- PT Stomatitis (0,19 [0,10; 0,36];p<0,0001)
- PT Rückenschmerzen (0,45 [0,26; 0,81]; p=0,0062)
- PT Hypokaliämie (0,34 [0,16; 0,71]; p=0,0029)
- PT Paronychie (0,27 [0,13; 0,57]; p=0,0003)
- PT Neutropenie (0,04 [0,00; 0,29]; p<0,0001)

Statistisch signifikante und zusatznutzenrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ***zuungunsten*** von ENCO/CETUX zeigen sich für die folgenden SOC und PT (jeweils Angabe von $HR_{unstrat}$ [95%-KI]; p-Wert):

- PT Hauthyperpigmentierung (5,59 [1,28; 24,43]; p=0,0100)
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (2,01 [1,39; 2,89]; p=0,0001)
  - PT Arthralgie (9,67 [2,99; 31,29]; p<0,0001)
  - PT Myalgie (5,86 [2,05; 16,69]; p=0,0002)
  - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (3,43 [1,32; 8,96]; p=0,0075)
  - PT Schmerzen in den Extremitäten (6,99 [1,63; 29,88]; p=0,0025)
- SOC Erkrankungen des Nervensystems (1,96 [1,36; 2,83]; p=0,0003)

  - PT Kopfschmerzen (7,27 [2,87; 18,42]; p<0,0001)
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (13,47 [4,21; 43,11]; p<0,0001)
- SOC Augenerkrankungen (2,86 [1,38; 5,95]; p=0,0033)

Für alle weiteren häufigen nicht schweren UE nach SOC und PT zeigen sich hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten und zusatznutzenrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit Verträglichkeit

Insgesamt zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit ENCO/CETUX bei den Gesamtraten der SUE, der zum Therapieabbruch führenden UE und der schweren UE sowie bei dem UESI palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom und bei diversen häufigen UE nach SOC und PT (jegliche UE). Von besonderer Bedeutung sind darüber hinaus vor allem die zahlreichen Vorteile bei den häufigen schweren UE nach SOC und PT sowie bei den häufigen SUE (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), während Nachteile für die Therapie mit ENCO/CETUX in diesen beiden wichtigen Kategorien der häufigen UE nicht vorkommen.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von ENCO/CETUX zeigen sich bei dem UESI Myopathie sowie bei den häufigen UE (jegliche UE) und den häufigen nicht schweren UE nach SOC und PT. Der Großteil der UE war nicht schwer und nicht schwerwiegend. Die Ereignisse betrafen den PT Hauthyperpigmentierung sowie die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, die SOC Erkrankungen des Nervensystems, die SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) sowie die SOC Augenerkrankungen. Bei den meisten Ereignissen handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Encorafenib oder Cetuximab, die meist transient bzw. gut behandelbar sind.

Für den Endpunkt Sicherheit ergibt sich vor allem aufgrund der zahlreichen deutlichen Vorteile hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Ereignisse, denen lediglich einige Nachteile bei ausschließlich nicht schweren Ereignissen gegenüberstehen, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Mit ca. 25.990 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 32.300 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2016 ist das KRK eine der häufigsten Krebserkrankung in Deutschland (36). Die Prognose der Patienten mit KRK hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose und von biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein diverser Mutationen ab (32-34). Weisen Patienten, die in den früheren Stadien I und II diagnostiziert werden, noch ein relatives 5-Jahresüberleben von ca. 95% bzw. 83% auf, so beträgt es im metastasierten Stadium nur noch etwa 13–14% (41).

Die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebietes befinden sich im metastasierten Stadium; zudem weisen ihre Tumoren eine BRAF-V600E-Mutation auf. BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der Patienten mit mKRK; in den meisten Fällen ist Kodon 600 betroffen (32). Während beim mKRK insgesamt durch die modernen Systemtherapien (monoklonale Antikörper plus Chemotherapie) das OS auf mittlerweile ca. 30 Monate gesteigert werden konnte (33, 34, 42), haben Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eine wesentlich schlechtere Prognose: Das mediane OS dieser Patienten liegt je nach Publikation zwischen lediglich 7 und 24 Monaten (43-45), wobei im Schnitt von etwa 12 Monaten ausgegangen werden kann (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.3). Dies zeigt deutlich den hohen therapeutischen Bedarf für eine wirkungsvolle Therapie des mKRK mit BRAF-V600E-Mutation.

Der oben dargestellte Zusatznutzen der Therapie mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber der zVT besteht in der Überlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der ersten und zweiten Krankheitsprogression und einer damit einhergehenden Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie, des Tumoransprechens, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verbindung mit einer Überlegenheit bei der Verträglichkeit vor allem hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Ereignisse.

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenanalysen ergeben keine nutzenbewertungsrelevanten Subgruppenmodifikationen. Aus Sicht von Pierre Fabre gilt der Zusatznutzen daher für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Encorafenib.

Für die Therapie mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie liegt – basierend auf den hier dargelegten Analysen nach Abwägung der deutlichen Vorteile hinsichtlich der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der schweren und schwerwiegenden UE – ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT, operationalisiert als Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab, vor. Dieser Zusatznutzen gilt für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet.

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

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

Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie	Erheblich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung (Stand 05/2019) - Cetuximab. 2019.
2. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2020) - Encorafenib. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-219. 2020.
4. Bundesministerium für Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. 2019. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html. [Zugriff am: 03.04.2020]
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 06.02.2020]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017.
7. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/71195/download. [Zugriff am: 14.05.2020]
8. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20(17):3665-73.
9. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
10. Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. Med Oncol. 2008;25(1):81-7.
11. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer. 2006;106(3):494-504.
12. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf. [Zugriff am: 09.03.2020]
13. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1460-9.

14. Szende A, Janssen B, Canbasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014. Verfügbar unter: https://eq-5dpublications.euroqol.org/download?id=0_54006&fileId=54415. [Zugriff am: 03.04.2020]
15. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument - Version 3.0. 2019. Verfügbar unter: https://euroqol.org/publications/user-guides/. [Zugriff am: 03.04.2020]
16. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report). 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html. [Zugriff am: 14.05.2020]
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 401 Ramucirumab (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/223/#nutzenbewertung. [Zugriff am: 03.04.2020]
19. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res. 2002;11(3):207-21.
20. Wyrwich KW, Kawata AK, Thompson C, Holmstrom S, Stoker M, Wiklund I. Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia. Pain Res Treat. 2012;2012:621619.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2693/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.04.2020]
22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
23. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
24. Ward WL, Hahn EA, Mo F, Hernandez L, Tulsky DS, Cella D. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) quality of life instrument. Qual Life Res. 1999;8(3):181-95.
25. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019;381(17):1632-43.
26. ClinicalTrials.gov. NCT02928224 - Titel: Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab With a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients With BRAF V600E-mutant

Metastatic Colorectal Cancer. 2020. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928224. [Zugriff am: 15.05.2020]
27. EU-CTR. 2015-005805-35 - Titel: A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) /Irino. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35. [Zugriff am: 15.05.2020]
28. ICTRP. EUCTR2015-005805-35-GB - Titel: Binimetinib, Encorafenib, And Cetuximab Combined to Treat BRAF-mutant ColoRectal Cancer. 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005805-35-GB. [Zugriff am: 15.05.2020]
29. Array BioPharma Inc. CLINICAL STUDY REPORT: A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer. 2019.
30. Pierre Fabre Pharma GmbH. Zusatzanalysen zur Studie BEACON CRC. 2020.
31. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. J Gastrointest Oncol. 2015;6(6):660-7.
32. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, 2019, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2019.
33. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2018.
34. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2018.
35. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf® (Stand 04/2020) - Trifluridin/Tipiracil. 2020.
36. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. [Zugriff am: 08.04.2020]
37. Wang J, Shen J, Huang C, Cao M, Shen L. Clinicopathological Significance of BRAF(V600E) Mutation in Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. J Cancer. 2019;10(10):2332-41.
38. Bläker H, Alwers E, Arnold A, Herpel E, Tagscherer KE, Roth W, et al. The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer–Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. J Clin Gastroenterol. 2019;17(3):455-62.e6.
39. Alwers E, Bläker H, Walter V, Jansen L, Kloor M, Arnold A, et al. External validation of molecular subtype classifications of colorectal cancer based on microsatellite instability, CIMP, BRAF and KRAS. BMC Cancer. 2019;19(1):681.
40. Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, et al. The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with BRAF V600E mutation. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1-11.

41. Tumorregister München. ICD-10 C18-C20: Darmtumor Survival. 2020. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf. [Zugriff am: 08.04.2020]
42. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-422.
43. Sorbye H, Dragomir A, Sundstrom M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. PLoS One. 2015;10(6):e0131046.
44. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer. 2011;117(20):4623-32.
45. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.
46. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-112: Cochrane-Suchstrategie für RCT (ENCO/CETUX)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2020	
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials bis Februar 2020	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	encorafenib*.mp.	45
2	braftovi*.mp.	1
3	LGX818*.mp.	11
4	LGX-818*.mp.	0
5	ONO7702*.mp.	0
6	ONO-7702*.mp.	0
7	CS-2289*.mp.	0
8	CS2289*.mp.	0
9	1269440-17-6.mp.	3
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	52

Tabelle 4-113: EMBASE-Suchstrategie für RCT (ENCO/CETUX)

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2020	
Zeitsegment	1947 bis 13.04.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (46)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp encorafenib/	453
2	encorafenib*.mp.	474
3	braftovi*.mp.	17
4	LGX818.mp.	61
5	LGX-818*.mp.	123
6	ONO7702*.mp.	0
7	ONO-7702*.mp.	0
8	CS-2289*.mp.	0

9	CS2289*.mp.	0
10	1269440-17-6.rn.	419
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	524
12	random*.tw.	1.534.172
13	placebo*.mp.	462.121
14	double-blind*.tw.	213.461
15	12 or 13 or 14	1.800.682
16	11 and 15	95

Tabelle 4-114: MEDLINE-Suchstrategie für RCT (ENCO/CETUX)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2020	
Zeitsegment	1946 bis 13.04.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (46)[22]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	encorafenib*.mp.	110
2	braftovi*.mp.	3
3	LGX818*.mp.	19
4	LGX-818*.mp.	3
5	ONO7702*.mp.	0
6	ONO-7702*.mp.	0
7	CS-2289*.mp.	1
8	CS2289*.mp.	0
9	1269440-17-6.rn.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	116
11	randomi#ed controlled trial.pt.	503.795
12	randomi#ed.mp.	870.657
13	placebo.mp.	213.633
14	11 or 12 or 13	929.257
15	10 and 14	17

[22] Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-115: Cochrane-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2020	
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials bis Februar 2020	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	encorafenib*.mp.	45
2	braftovi*.mp.	1
3	LGX818*.mp.	11
4	LGX-818*.mp.	0
5	ONO7702*.mp.	0
6	ONO-7702*.mp.	0
7	CS-2289*.mp.	0
8	CS2289*.mp.	0
9	1269440-17-6.mp.	3
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	52

Tabelle 4-116: EMBASE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX)

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2020	
Zeitsegment	1947 bis 13.04.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (46)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp encorafenib/	453
2	encorafenib*.mp.	474
3	braftovi*.mp.	17
4	LGX818.mp.	61
5	LGX-818*.mp.	123
6	ONO7702*.mp.	0
7	ONO-7702*.mp.	0
8	CS-2289*.mp.	0

9	CS2289*.mp.	0
10	1269440-17-6.rn.	419
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	524
12	random*.tw.	1.534.172
13	placebo*.mp.	462.121
14	double-blind*.tw.	213.461
15	12 or 13 or 14	1.800.682
16	11 and 15	95

Tabelle 4-117: MEDLINE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2020	
Zeitsegment	1946 bis 13.04.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (46)[23]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	encorafenib*.mp.	110
2	braftovi*.mp.	3
3	LGX818*.mp.	19
4	LGX-818*.mp.	3
5	ONO7702*.mp.	0
6	ONO-7702*.mp.	0
7	CS-2289*.mp.	1
8	CS2289*.mp.	0
9	1269440-17-6.rn.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	116
11	randomi#ed controlled trial.pt.	503.795
12	randomi#ed.mp.	870.657
13	placebo.mp.	213.633
14	11 or 12 or 13	929.257
15	10 and 14	17

[23] Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

Tabelle 4-118: Cochrane-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab)

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2020
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials bis März 2020
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	7.955
2	(colo* or kolo* or rect* or rekt* or bowel* or intestin*).mp.	99.620
3	(cancer* or car#ino* or tumo?r* or neoplas* or adenom* or sarcoma* or adenocar#ino*).mp.	219.277
4	2 and 3	34.504
5	1 or 4	34.592
6	(metasta* or advanced* or recurren* or UICC stage IV or UICC IV or unresectab*).mp.	146.831
7	5 and 6	14.808
8	mCRC.mp.	1.689
9	7 or 8	14.865
10	cetuximab*.mp. or exp Cetuximab/	2.336
11	(erbitux* or BMS564717* or BMS-564717* or c225* or c-225*).mp.	307
12	205923-56-4.mp.	45
13	10 or 11 or 12	2.391
14	Irinotecan*.mp. or exp Irinotecan/	3.289
15	(Campto* or Camptothecin-11* or Camptothecin11* or CPT11* or CPT-11*).mp.	1.324
16	(97682-44-5 or 100286-90-6 or 136572-09-3 or 130144-33-1).mp	76
17	14 or 15 or 16	3.622
18	Folfiri*.mp	1.351
19	17 or 18	4.165
20	13 and 19	731
21	9 and 20	665

Tabelle 4-119: EMBASE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab)

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.05.2020	
Zeitsegment	1947 bis 01.05.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) **(46)**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp large intestine tumor/	382.736
2	(colo* or kolo* or rect* or rekt* or bowel* or intestin*).mp.	2.416.725
3	(cancer* or car#ino* or tumo?r* or neoplas* or adenom* or sarcoma* or adenocar#ino).mp.	5.693.829
4	2 and 3	795.889
5	1 or 4	809.478
6	(metasta* or advanced* or recurren* or UICC stage IV or UICC IV or unresectab*).mp.	2.309.366
7	5 and 6	252.857
8	mCRC.mp.	8.016
9	7 or 8	253.235
10	cetuximab*.mp. or exp Cetuximab/	28.670
11	(erbitux* or BMS564717* or BMS-564717* or c225* or c-225*).mp.	5.438
12	205923-56-4.rn.	23.629
13	10 or 11 or 12	29.392
14	Irinotecan*.mp. or exp Irinotecan/	38.784
15	(Campto* or Camptothecin-11* or Camptothecin11* or CPT11* or CPT-11*).mp.	21.291
16	(97682-44-5 or 100286-90-6 or 136572-09-3 or 130144-33-1).rn.	33.585
17	14 or 15 or 16	51.903
18	Folfiri*.mp	5.603
19	17 or 18	54.393
20	13 and 19	8.468
21	9 and 20	5.825
22	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.807.016
23	21 and 22	1.269

Tabelle 4-120: MEDLINE-Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2020
Zeitsegment	1946 bis 01.05.2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) (46)[24]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	198.782
2	(colo* or kolo* or rect* or rekt* or bowel* or intestin*).mp.	1.671.690
3	(cancer* or car#ino* or tumo?r* or neoplas* or adenom* or sarcoma* or adenocar#ino*).mp.	4.098.748
4	2 and 3	474.283
5	1 or 4	480.290
6	(metasta* or advanced* or recurren* or UICC stage IV or UICC IV or unresectab*).mp.	1.490.126
7	5 and 6	129.499
8	mCRC.mp.	2.876
9	7 or 8	129.600
10	cetuximab*.mp. or exp Cetuximab/	7.237
11	(erbitux* or BMS564717* or BMS-564717* or c225* or c-225*).mp.	1.118
12	205923-56-4.rn.	0
13	10 or 11 or 12	7.874
14	Irinotecan*.mp. or exp Irinotecan/	10.868
15	(Campto* or Camptothecin-11* or Camptothecin11* or CPT11* or CPT-11*).mp.	15.649
16	(97682-44-5 or 100286-90-6 or 136572-09-3 or 130144-33-1).rn.	0
17	14 or 15 or 16	19.171
18	Folfiri*.mp	2.138
19	17 or 18	19.867
20	13 and 19	1.259
21	9 and 20	1.019
22	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	931.655
23	21 and 22	217

[24] Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-121: Suchstrategien (ENCO/CETUX)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.04.2020
Suchstrategie	Encorafenib OR braftovi OR LGX-818 OR ONO-7702 OR 1269440-17-6 [Intervention]
Treffer	37

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.04.2020
Suchstrategie	Encorafenib OR braftovi OR LGX818 OR LGX-818 OR "LGX 818" OR ONO7702 OR ONO-7702 OR "ONO 7702" OR 1269440-17-6
Treffer	20

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	16.04.2020
Suchstrategie	Encorafenib OR braftovi OR LGX818 OR LGX-818 OR LGX 818 OR ONO7702 OR ONO-7702 OR ONO 7702 OR 1269440-17-6
Treffer	116 Treffer für 53 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-122: Suchstrategien für indirekte Vergleiche (ENCO/CETUX)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.04.2020
Suchstrategie	Encorafenib OR braftovi OR LGX-818 OR ONO-7702 OR 1269440-17-6 [Intervention]
Treffer	37

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.04.2020
Suchstrategie	Encorafenib OR braftovi OR LGX818 OR LGX-818 OR "LGX 818" OR ONO7702 OR ONO-7702 OR "ONO 7702" OR 1269440-17-6
Treffer	20

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.04.2020
Suchstrategie	Encorafenib OR braftovi OR LGX818 OR LGX-818 OR LGX 818 OR ONO7702 OR ONO-7702 OR ONO 7702 OR 1269440-17-6
Treffer	116 Treffer für 53 Studien

Tabelle 4-123: Suchstrategien für indirekte Vergleiche (Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab)

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05.05.2020
Suchstrategie	(Irinotecan OR Camptosar OR Campto OR Camptothecin-11 OR CPT11 OR Folfiri) AND (Cetuximab OR Erbitux OR C225 OR BMS564717) [Intervention]
Treffer	187

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.05.2020
Suchstrategie	(Irinotecan OR Camptosar OR Campto OR Camptothecin-11 OR CPT11 OR CPT-11 OR Folfiri) AND (Cetuximab OR Erbitux OR C225 OR C-225 OR BMS564717 OR BMS-564717)
Treffer	137

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.05.2020
Suchstrategie	Irinotecan AND Cetuximab OR Irinotecan AND Erbitux OR Irinotecan AND C225 OR Irinotecan AND C-225 OR Irinotecan AND BMS-564717 OR Camptosar AND Cetuximab OR Camptosar AND Erbitux OR Camptosar AND C225 OR Camptosar AND C-225 OR Camptosar AND BMS-564717 OR Campto AND Cetuximab OR Campto AND Erbitux OR Campto AND C225 OR Campto AND C-225 OR Campto AND BMS-564717 OR Camptothecin-11 AND Cetuximab OR Camptothecin-11 AND Erbitux OR Camptothecin-11 AND C225 OR Camptothecin-11 AND C-225 OR Camptothecin-11 AND BMS-564717 OR CPT11 AND Cetuximab OR CPT11 AND Erbitux OR CPT11 AND C225 OR CPT11 AND C-225 OR CPT11 AND BMS-564717 OR Folfiri AND Cetuximab OR Folfiri AND Erbitux OR Folfiri AND C225 OR Folfiri AND C-225 OR Folfiri AND BMS-564717
Treffer	418 Treffer zu 297 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-124: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(1)	--	--

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-125: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente (indirekte Vergleiche; ENCO/CETUX)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(1)	--	--

Tabelle 4-126: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente (indirekte Vergleiche; Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(1)	Unbekannter Autor. 2017. Treatment sequence with either irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 or the reverse strategy in metastatic colorectal cancer patients progressing after first-line FOLFIRI/bevacizumab: an Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer phase III, randomised trial comparing two sequences of therapy in colorectal metastatic patients. European journal of cancer, 83(pp 106-115)	Andere Patientenpopulation
(2)	Abraham, J.. 2013. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer. Community Oncology, 10(1): 5-7	Andere Intervention
(3)	Adelstein, B. A.; Dobbins, T. A.; Harris, C. A.; Marschner, I. C.Ward, R. L.. 2011. A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. European Journal of Cancer, 47(9): 1343-1354	Andere Patientenpopulation

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(4)	Akhtar, R.; Chandel, S.; Sarotra, P.Medhi, B.. 2014. Current status of pharmacological treatment of colorectal cancer. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 6(6): 177-83	Anderer Publikationstyp
(5)	Anonymous. 2006. Bevacizumab and cetuximab for colorectal cancer. Drug and Therapeutics Bulletin, 44(5): 37-40	Anderer Publikationstyp
(6)	Anonymous. 2017. Drug Combo Beats Vemurafenib Alone for Colorectal Cancer. Cancer Discovery, 7(3): 242	Anderer Publikationstyp
(7)	Arnold, D.; Prager, G. W.; Quintela, A.; Stein, A.; Vera, S. M.; Mounedji, N.Taieb, J.. 2018. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review. Annals of Oncology, 29(4): 835-856	Andere Intervention
(8)	Avallone, A.; Aloj, L.; Delrio, P.; Pecori, B.; Leone, A.; Tatangelo, F.; Perri, F.; Petrillo, A.; Scott, N.Budillon, A.. 2013. Multidisciplinary approach to rectal cancer: Are we ready for selective treatment strategies?. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 13(6): 852-860	Anderer Publikationstyp
(9)	Baere, T.; Tselikas, L.; Boige, V.; Ducreux, M.; Malka, D.; Goere, D.; Benahim, E.Deschamps, F.. 2016. Intra-arterial therapies for colorectal cancer liver metastases (radioembolization excluded). Bulletin du cancer., 21	Anderer Publikationstyp
(10)	Berger, M. D.; Ning, Y.; Stintzing, S.; Heinemann, V.; Cao, S.; Zhang, W.; Yang, D.; Miyamoto, Y.; Suenaga, M.; Schirripa, M.; Hanna, D. L.; Soni, S.; Puccini, A.; Tokunaga, R.; Naseem, M.; Battaglin, F.; Cremolini, C.; Falcone, A.; Loupakis, F.Lenz, H. J.. 2020. A polymorphism within the R-spondin 2 gene predicts outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with FOLFIRI/bevacizumab: data from FIRE-3 and TRIBE trials. European Journal of Cancer, 131: 89-97	NA[a]
(11)	Bennouna, J.; Hiret, S.; Bertaut, A.; Bouche, O.; Deplanque, G.; Borel, C.; Francois, E.; Conroy, T.; Ghiringhelli, F.; Des Guetz, G.; Seitz, J. F.; Artru, P.; Hebbar, M.; Stanbury, T.; Denis, M. G.; Adenis, A.Borg, C.. 2018. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy after First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: the UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology, (pagination)	Andere Patientenpopulation
(12)	Brandi, G.; De Lorenzo, S.; Nannini, M.; Curti, S.; Ottone, M.; Dall'Olio, F. G.; Barbera, M. A.; Pantaleo, M. A.Biasco, G.. 2016. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. World Journal of Gastroenterology, 22(2): 519-533	Anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(13)	Bridgewater, J. A.; Pugh, S. A.; Maishman, T.; Eminton, Z.; Mellor, J.; Whitehead, A.; Stanton, L.; Radford, M.; Corkhill, A.; Griffiths, G. O.; Falk, S.; Valle, J. W.; O'Reilly, D.; Siriwardena, A. K.; Hornbuckle, J.; Rees, M.; Iveson, T. J.; Hickish, T.; Garden, O. J.; Cunningham, D.; Maughan, T. S.; Primrose, J. N.; Shablack, A.; O'Callaghan, A.; Moody, M. A.; Allen, A.; Brewster, A.; Brown, A.; Mayer, A.; Davidson, B.; Ton, C.; Wilson, C.; Lowdell, C.; Rees, C.; Baughan, C.; Barlow, C.; Purcell, C.; Smith, D.; Tsang, D.; Brown, E.; Walker, G.; Malik, H.; Cameron, I.; Nolan, L.; Hall, M.; Tomlinson, M.; Hill, M.; Peterson, M.; Finch-Jones, M.; Kumar, N.; Karanjia, N.; Ali, N.; Heaton, N.; Ton, N. C.; Ross, P.; Praseedom, R.; Thomas, R.; Clive, S.; Slater, S.; Smith, S.; Mudan, S.; Bhattacharya, S.; Essapen, S.; Raouf, S.; Fenwick, S.; Cleator, S.; Diamond, T.Potter, V.. 2020. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 21(3): 398-411	Andere Intervention
(14)	Cascinu, S.; Rosati, G.; Bilancia, D.; Nasti, G.; Iaffaioli, R. V.; Lonardi, S.; Zagonel, V.; Zaniboni, A.; Marchetti, P.; Romiti, A.; Leone, F.; Aglietta, M.; Giordano, M.; Corsi, D. C.; Ferrau, F.; Labianca, R.; Mosconi, S.; Ronzoni, M.; Gianni, L.; Rulli, E.; Poli, D.; Torri, V.; De Simone, I.; Galli, F.; Pasini, F.; Rangoni, G.; Venezia, R.; Sozzi, P.; Nuzzo, A.; Berardi, R.; Frontini, L.; Rota, S.; Cozzi, L.Scartozzi, M.. 2017. Treatment sequence with either irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 or the reverse strategy in metastatic colorectal cancer patients progressing after first-line FOLFIRI/bevacizumab: An Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer phase III, randomised trial comparing two sequences of therapy in colorectal metastatic patients. European Journal of Cancer, 83: 106-115	Andere Patientenpopulation
(15)	Chen, K.; Gong, Y.; Zhang, Q.; Shen, Y.Zhou, T.. 2016. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Medicine, 95(46)	Andere Intervention
(16)	Chen, P.; Wang, L.; Li, H.; Liu, B.Zou, Z.. 2013. Incidence and risk of hypomagnesemia in advanced cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis. Oncology Letters, 5(6): 1915-1920	Andere Patientenpopulation
(17)	Chionh, F.; Lau, D.; Yeung, Y.; Price, T.Tebbutt, N.. 2017. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017 (7) (CD008398)	Anderer Publikationstyp
(18)	Chua, T. C.; Saxena, A.; Liauw, W.; Kokandi, A.Morris, D. L.. 2010. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. Annals of Surgical Oncology, 17(2): 492-501	Anderer Publikationstyp
(19)	Clancy, C.; Burke, J. P.Coffey, J. C.. 2013. KRAS mutation does not predict the efficacy of neo-adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Surgical Oncology, 22(2): 105-111	Andere Intervention
(20)	Duan, K. F.Wang, H.. 2019. The efficacy of panitumumab in refractory metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Journal of B.U.ON., 24(4): 1457-1463	Andere Intervention

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(21)	Froelich, M. F.; Heinemann, V.; Sommer, W. H.; Holch, J. W.; Schoeppe, F.; Hesse, N.; Baumann, A. B.; Kunz, W. G.; Reiser, M. F.; Ricke, J.; D'Anastasi, M.; Stintzing, S.; Modest, D. P.; Kazmierczak, P. M.Hofmann, F. O.. 2018. CT attenuation of liver metastases before targeted therapy is a prognostic factor of overall survival in colorectal cancer patients. Results from the randomised, open-label FIRE-3/AIO KRK0306 trial. European Radiology, 28(12): 5284-5292	Andere Patientenpopulation[b]
(22)	Galizia, G.; De Vita, F.; Lieto, E.; Zamboli, A.; Morgillo, F.; Castellano, P.; Mabilia, A.; Auricchio, A.; Renda, A.; Ciardiello, F.Orditura, M.. 2013. Conversion chemotherapy followed by hepatic resection in colorectal cancer with initially unresectable liver-limited metastases. Oncology Reports, 30(6): 2992-2998	Keine RCT
(23)	Gao, G. H.; Zhou, X. L.; Huang, R. F.; Jiang, J. W.; Chu, Z. H.Liang, X. H.. 2009. Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. [Chinese]. Tumor, 29(3): 253-258	Andere Patientenpopulation
(24)	Glynne-Jones, R.Chau, I.. 2013. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. European Journal of Cancer, Supplement, 11(2): 45-59	Anderer Publikationstyp
(25)	Golfinopoulos, V.; Salanti, G.; Pavlidis, N.Ioannidis, J. P.. 2007. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet Oncology, 8(10): 898-911	Andere Intervention
(26)	Hoyle, M.; Crathorne, L.; Peters, J.; Jones-Hughes, T.; Cooper, C.; Napier, M.; Tappenden, P.Hyde, C.. 2013. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal no. 150 and part review of technology appraisal no. 118): A systematic review and economic model. Health Technology Assessment, 17(14): 1-144	Keine RCT
(27)	Huang, M. Y.; Chen, M. J.; Tsai, H. L.; Kuo, C. H.; Ma, C. J.; Hou, M. F.; Chuang, S. C.; Lin, S. R.Wang, J. Y.. 2011. Prospective analysis of KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer using cetuximab plus FOLFIRI or FOLFOX4 treatment regimens. Genetics and molecular research, 10(4): 3002-3012	Andere Vergleichsintervention
(28)	Ibrahim, E. M.; Zekri, J. M.Bin Sadiq, B. M.. 2010. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of the effect of K-ras mutations. International Journal of Colorectal Disease, 25(6): 713-721	Andere Patientenpopulation
(29)	Killock, D.. 2019. mCRC: sequencing in REVERCE. Nature Reviews Clinical Oncology, 16(2): 67	Andere Intervention
(30)	Kohne, C. H.. 2008. Annual meeting of the American society of clinical oncology (ASCO), 2008. Advances in Gastrointestinal Cancers, 6(3): 20-24	NA[a]
(31)	Li, X. X.; Liang, L.; Huang, L. Y.Cai, S. J.. 2015. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. World Journal of Gastroenterology, 21(22): 7022-7035	Andere Patientenpopulation

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(32)	Linardou, H.; Dahabreh, I. J.; Kanaloupiti, D.; Siannis, F.; Bafaloukos, D.; Kosmidis, P.; Papadimitriou, C. A.Murray, S.. 2008. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. The Lancet Oncology, 9(10): 962-972	Andere Patientenpopulation
(33)	Liu, C.; Liu, N.; Zhou, P.Yang, G.. 2017. The efficacy and toxicity of anti-VEGFR agents in the treatment of advanced colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 10(8): 11828-11834	Andere Intervention
(34)	Liu, L.; Cao, Y.; Tan, A.; Liao, C.Gao, F.. 2010. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: A meta-analysis of 17 randomized controlled trials. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 65(5): 849-861	Andere Patientenpopulation
(35)	Lv, Z. C.; Ning, J. Y.Chen, H. B.. 2014. Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled trials. Tumor Biology, 35(12): 11741-11750	Andere Patientenpopulation
(36)	Mao, C.; Yang, Z. Y.; Hu, X. F.; Chen, Q.Tang, J. L.. 2012. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, 23(6): 1518-1525	Andere Patientenpopulation
(37)	Maughan, T. S.; Meade, A. M.; Adams, R. A.; Richman, S. D.; Butler, R.; Fisher, D.; Wilson, R. H.; Jasani, B.; Taylor, G. R.; Williams, G. T.; Sampson, J. R.; Seymour, M. T.; Nichols, L. L.; Kenny, S. L.; Nelson, A.; Sampson, C. M.; Hodgkinson, E.; Bridgewater, J. A.; Furniss, D. L.; Roy, R.; Pope, M. J.; Pope, J. K.; Parmar, M.; Quirke, P.Kaplan, R.. 2014. A feasibility study testing four hypotheses with phase II outcomes in advanced colorectal cancer (MRC FOCUS3): A model for randomised controlled trials in the era of personalised medicine?. British Journal of Cancer, 110(9): 2178-2186	Andere Intervention
(38)	Mocellin, S.; Baretta, Z.; Roque i Figuls, M.; Sola, I.; Martin-Richard, M.; Hallum, S.Bonfill Cosp, X.. 2017. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017 (1) (CD006875)	Andere Patientenpopulation
(39)	Modest, D. P.; Ricard, I.; Stintzing, S.; Fischer von Weikersthal, L.; Decker, T.; Kiani, A.; Vehling-Kaiser, U.; Al-Batran, S. E.; Heintges, T.; Kahl, C.; Seipelt, G.; Kullmann, F.; Scheithauer, W.; Moehler, M.; Westphalen, C. B.; Holch, J. W.; von Einem, J. C.; Held, S.; Heinemann, V.for, F.-A.-i.. 2017. Evaluation of survival across several treatment lines in metastatic colorectal cancer: analysis of the FIRE-3 trial (AIO KRK0306). European journal of cancer, 84: 262-269	Andere Patientenpopulation

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(40)	Modest, D. P.; Stintzing, S.; Fischer von Weikersthal, L.; Decker, T.; Kiani, A.; Vehling-Kaiser, U.; Al-Batran, S. E.; Heintges, T.; Lerchenmuller, C.; Kahl, C.; Seipelt, G.; Kullmann, F.; Scheithauer, W.; Kirchner, T.; Jung, A.; Stauch, M.; von Einem, J. C.; Moehler, M.; Held, S.; Heinemann, V.investigators, F.-s.. 2017. Relation of early tumor shrinkage (ETS) observed in first-line treatment to efficacy parameters of subsequent treatment in FIRE-3 (AIOKRK0306). International Journal of Cancer, 140(8): 1918-1925	Andere Patientenpopulation[b]
(41)	Modest, D. P.; Stintzing, S.; von Weikersthal, L. F.; Decker, T.; Kiani, A.; Vehling-Kaiser, U.; Al-Batran, S. E.; Heintges, T.; Lerchenmuller, C.; Kahl, C.; Seipelt, G.; Kullmann, F.; Stauch, M.; Scheithauer, W.; Held, S.; Mohler, M.; Jung, A.; Kirchner, T.Heinemann, V.. 2015. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology, 33(32): 3718-26	Andere Patientenpopulation
(42)	Moehler, M.; Thomaidis, T.; Zeifri, C.; Barhoom, T.; Marquardt, J.; Ploch, P.; Schattenberg, J.; Maderer, A.; Schimanski, C. C.; Weinmann, A.; Woerns, M. A.; Kranich, A. L.; Warnecke, J. M.Galle, P. R.. 2014. Inclusion of targeted therapies in the standard of care for metastatic colorectal cancer patients in a German cancer center: the more the better?!. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 141(3): 515-522	Keine RCT
(43)	Nie, F.; Shen, J.; Tong, J. L.; Xu, X. T.; Zhu, M. M.Ran, Z. H.. 2009. Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Journal of Digestive Diseases, 10(4): 247-257	Andere Patientenpopulation
(44)	Nöpel-Dünnebacke, S.; Schulmann, K.; Reinacher-Schick, A.; Porschen, R.; Schmiegel, W.; Tannapfel, A.Graeven, U.. 2014. Prognostic value of microsatellite instability and p53 expression in metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin and fluoropyrimidine-based chemotherapy. Zeitschrift fur Gastroenterologie, 52(12): 1394-1401	Andere Patientenpopulation
(45)	Ocvirk, J.Rebersek, M.. 2008. Management of cutaneous side effects of cetuximab therapy with vitamin K1 creme. Radiology and Oncology, 42(4): 215-224	Keine RCT
(46)	Okazaki, S.; Stintzing, S.; Sunakawa, Y.; Cao, S.; Zhang, W.; Yang, D.; Ning, Y.; Matsusaka, S.; Berger, M. D.; Miyamoto, Y.; Suenaga, M.; Schirripa, M.; West, J. D.; Gopez, R.; Akihito, T.; Ichikawa, W.; Heinemann, V.; DePaolo, R. W.Lenz, H. J.. 2017. Predictive value of TLR7 polymorphism for cetuximab-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. International Journal of Cancer, 141(6): 1222-1230	Andere Patientenpopulation
(47)	Passardi, A.; Scarpi, E.; Gelsomino, F.; Palladino, M. A.; Casadei Gardini, A.; Turci, D.; Chiuri, V. E.; Mucciarini, C.; Tassinari, D.; Ragazzini, A.; Frassineti, G. L.; Valgiusti, M.; Ulivi, P.Amadori, D.. 2017. Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the ITACa randomized clinical trial. Scientific reports, 7(1): 10426	Andere Patientenpopulation[b]

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(48)	Pei, X.; Liu, Y.; Sun, L.; Zhang, J.; Fang, Y.; Liao, X.; Liu, J.; Zhang, C.Yin, T.. 2016. Outcome of Molecular Targeted Agents Plus Chemotherapy for Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Clinical Colorectal Cancer, 15(4): e149-e156	Andere Patientenpopulation
(49)	Petrelli, F.Barni, S.. 2013. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. Annals of Oncology, 24(1): 186-192	Andere Intervention
(50)	Petrelli, F.; Borgonovo, K.; Cabiddu, M.; Ghilardi, M.; Lonati, V.Barni, S.. 2017. Pathologic complete response and disease-free survival are not surrogate endpoints for 5-year survival in rectal cancer: An analysis of 22 randomized trials. Journal of Gastrointestinal Oncology, 8(1): 39-48	Andere Intervention
(51)	Petrelli, F.; Cabiddu, M.; Borgonovo, K.Barni, S.. 2012. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. Annals of Oncology, 23(7): 1672-1679	Andere Intervention[b]
(52)	Primrose, J.; Falk, S.; Finch-Jones, M.; Valle, J.; O'Reilly, D.; Siriwardena, A.; Hornbuckle, J.; Peterson, M.; Rees, M.; Iveson, T.; Hickish, T.; Butler, R.; Stanton, L.; Dixon, E.; Little, L.; Bowers, M.; Pugh, S.; Garden, O. J.; Cunningham, D.; Maughan, T.Bridgewater, J.. 2014. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The New EPOC randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 15(6): 601-611	Andere Patientenpopulation
(53)	Pugh, S. A.; Bowers, M.; Ball, A.; Falk, S.; Finch-Jones, M.; Valle, J. W.; O'Reilly, D. A.; Siriwardena, A. K.; Hornbuckle, J.; Rees, M.; Rees, C.; Iveson, T.; Hickish, T.; Maishman, T.; Stanton, L.; Dixon, E.; Corkhill, A.; Radford, M.; Garden, O. J.; Cunningham, D.; Maughan, T. S.; Bridgewater, J. A.Primrose, J. N.. 2016. Patterns of progression, treatment of progressive disease and post-progression survival in the New EPOC study. British Journal of Cancer, 115(4): 420-424	Andere Patientenpopulation
(54)	Qiu, L. X.; Mao, C.; Zhang, J.; Zhu, X. D.; Liao, R. Y.; Xue, K.; Li, J.Chen, Q.. 2010. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis of 22 studies. European Journal of Cancer, 46(15): 2781-2787	Andere Patientenpopulation
(55)	Quill, T.. 2010. The 2010 American society of clinical oncology gastrointestinal cancers symposium. Clinical Colorectal Cancer, 9(2): 77-82	Andere Patientenpopulation
(56)	Rodel, C.; Trojan, J.; Bechstein, W. O.Woeste, G.. 2012. Neoadjuvant short-or long-term radio(chemo)therapy for rectal cancer: How and who should be treated?. Digestive Diseases, 30(SUPPL.2): 102-108	Anderer Publikationstyp
(57)	Rosa, B.; De Jesus, J. P.; De Mello, E. L.; Cesar, D.Correia, M. M.. 2015. Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: Systematic review and meta-analysis. ecancermedicalscience, 9 (582)	Anderer Publikationstyp[b]
(58)	Rougier, P.Lepere, C.. 2005. Second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Seminars in Oncology, 32(SUPPL. 9): S48-S54	Anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(59)	Rowland, A.; Dias, M. M.; Wiese, M. D.; Kichenadasse, G.; McKinnon, R. A.; Karapetis, C. S.Sorich, M. J.. 2015. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. British Journal of Cancer, 112(12): 1888-1894	Andere Intervention
(60)	Rowland, A.; Dias, M. M.; Wiese, M. D.; Kichenadasse, G.; McKinnon, R. A.; Karapetis, C. S.Sorich, M. J.. 2016. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. European Journal of Cancer, 55: 122-130	Andere Patientenpopulation
(61)	Sabanathan, D.; Eslick, G. D.Shannon, J.. 2016. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Colorectal Cancer, 15(4): e141-e147	Andere Patientenpopulation
(62)	Saltz, L. B.. 2005. Can the addition of cetuximab to irinotecan improve outcome in colorectal cancer?. Nature Clinical Practice Oncology, 2(1): 20-1	Andere Patientenpopulation
(63)	Santini, D.; Vincenzi, B.; Addeo, R.; Garufi, C.; Masi, G.; Scartozzi, M.; Mancuso, A.; Frezza, A. M.; Venditti, O.; Imperatori, M.; Schiavon, G.; Bronte, G.; Cicero, G.; Recine, F.; Maiello, E.; Cascinu, S.; Russo, A.; Falcone, A.Tonini, G.. 2012. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance?. Annals of oncology, 23(9): 2313-2318	Andere Patientenpopulation
(64)	Schaerlig, E.. 2003. Progress in clinical oncology: Echoes of ASCO 2003 (Chicago, May 3-June 30, 2003). [French]. Medecine et Hygiene, 61(2445): 1463-1467	Anderer Publikationstyp
(65)	Schalhorn, A.. 2005. Monoclonal antibodies in the treatment of advanced colorectal cancer. [German]. Arzneimittel-Forschung/Drug Research, 55(11): 709-710	NA[a]
(66)	Scheithauer, W.; Pirker, R.; Grunberger, T.Kornek, G.. 2010. VEGF and EGFR inhibition: Opening a new door to cancer treatment. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca, 42(1): 24-28	Anderer Publikationstyp
(67)	Schiavon, G.; Santini, D.; Vincenzi, B.Tonini, G.. 2007. European Society for Medical Oncology 2006: Meeting highlights on targeted therapies - Istanbul, Turkey, 29 September - 3 October 2006. Expert Opinion on Biological Therapy, 7(2): 269-278	Anderer Publikationstyp
(68)	Segelov, E.; Chan, D.; Shapiro, J.; Price, T. J.; Karapetis, C. S.; Tebbutt, N. C.Pavlakis, N.. 2014. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. British Journal of Cancer, 111(6): 1122-1131	Andere Patientenpopulation
(69)	Sidhu, R.; Rong, A.Dahlberg, S.. 2013. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. Clinical Cancer Research, 19(5): 969-976	Andere Patientenpopulation
(70)	Siena, S.; Glynne-Jones, R.; Adenis, A.; Thaler, J.; Preusser, P.; Aguilar, E. A.; Aapro, M. S.; Loos, A. H.; Esser, R.Wilke, H.. 2010. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. Cancer, 116(7): 1827-1837	Keine RCT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(71)	Sobrero, A.; Scheithauer, W.; Maurel, J.; Mineur, L.; Fehrenbacher, L.; Kisker, O.; Kopit, J.; Langer, C.; Schlichting, M.Abubakr, Y.. 2005. Cetuximab Plus Irinotecan for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): safety Analysis of the first 400 Patients in a Randomized Phase III Trial (EPIC). Annual meeting proceedings of the american society of clinical oncology, 23(266)	Anderer Publikationstyp
(72)	Sobrero, A. F.; Maurel, J.; Fehrenbacher, L.; Scheithauer, W.; Abubakr, Y. A.; Lutz, M. P.; Vega-Villegas, M. E.; Eng, C.; Steinhauer, E. U.; Prausova, J.; Lenz, H. J.; Borg, C.; Middleton, G.; Kroning, H.; Luppi, G.; Kisker, O.; Zubel, A.; Langer, C.; Kopit, J.Burris, H. A., 3rd. 2008. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology, 26(14): 2311-9	Andere Patientenpopulation[b]
(73)	Sorich, M. J.; Wiese, M. D.; Rowland, A.; Kichenadasse, G.; McKinnon, R. A.Karapetis, C. S.. 2015. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Annals of Oncology, 26(1): 13-21	Andere Patientenpopulation[b]
(74)	Spindler, K. L. G.; Boysen, A. K.; Pallisgard, N.; Johansen, J. S.; Tabernero, J.; Sorensen, M. M.; Jensen, B. V.; Hansen, T. F.; Sefrioui, D.; Andersen, R. F.; Brandslund, I.Jakobsen, A.. 2017. Cell-Free DNA in metastatic colorectal cancer: A systematic review and Meta-Analysis. Oncologist, 22(9): 1049-1055	Andere Patientenpopulation
(75)	Sun, H.; Li, Y.; Su, Y.; Wu, X.; Zhou, X.; Han, J.Li, J.. 2019. Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Journal of Evidence-Based Medicine, 12(4): 300-312	Andere Patientenpopulation
(76)	Susman, E.. 2005. Gastrointestinal Cancers - Second Annual Symposium: 27-29 January 2005, Hollywood, FL, USA. IDrugs, 8(3): 211-214	NA[a]
(77)	Tabernero, J.; Salazar, R.; Casado, E.; Martinelli, E.; Gomez, P.Baselga, J.. 2004. Targeted therapy in advanced colon cancer: The role of new therapies. Annals of Oncology, 15(SUPPL. 4): iv55-iv62	Anderer Publikationstyp
(78)	Terrazzino, S.; Cargnin, S.; Del Re, M.; Danesi, R.; Canonico, P. L.Genazzani, A. A.. 2013. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: A meta-analysis. Pharmacogenomics, 14(11): 1255-1272	Andere Patientenpopulation[b]
(79)	Tsujino, K.; Shiraishi, J.; Tsuji, T.; Kurata, T.; Kawaguchi, T.; Kubo, A.Takada, M.. 2010. Is response rate increment obtained by molecular targeted agents related to survival benefit in the phase III trials of advanced cancer?. Annals of Oncology, 21(8): 1668-1674	Andere Patientenpopulation[b]
(80)	Vale, C. L.; Tierney, J. F.; Fisher, D.; Adams, R. A.; Kaplan, R.; Maughan, T. S.; Parmar, M. K. B.Meade, A. M.. 2012. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews, 38(6): 618-625	Andere Patientenpopulation
(81)	van Helden, E. J.; Menke-van der Houven van Oordt, C. W.; Heymans, M. W.; Ket, J. C. F.; van den Oord, R.Verheul, H. M. W.. 2017. Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer and Metastasis Reviews, 36(2): 395-406	Andere Patientenpopulation

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(82)	Wang, B.; Li, F.; Zhou, X.; Ma, Y.Fu, W.. 2019. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. World Journal of Surgical Oncology, 17 (1) (169)	Andere Patientenpopulation[b]
(83)	Wang, J. X.; Wu, H. L.; Zhu, M.Zhou, R.. 2020. Role of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy Compared with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: an Update Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Pathology and Oncology Research, 26(1): 159-166	NA[a]
(84)	Wu, S.; Gan, Y.; Wang, X.; Liu, J.; Li, M.Tang, Y.. 2013. PIK3CA mutation is associated with poor survival among patients with metastatic colorectal cancer following anti-EGFR monoclonal antibody therapy: A meta-analysis. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 139(5): 891-900	Andere Patientenpopulation
(85)	Yang, Z. Y.; Wu, X. Y.; Huang, Y. F.; Di, M. Y.; Zheng, D. Y.; Chen, J. Z.; Ding, H.; Mao, C.Tang, J. L.. 2013. Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: A systematic review with meta-Analysis. International Journal of Cancer, 133(8): 1914-1925	Anderer Publikationstyp
(86)	Ye, L. C.; Wei, Y.; Zhu, D. X.; Chen, T.Xu, J.. 2015. Impact of early tumor shrinkage on clinical outcome in wild-type-KRAS colorectal liver metastases treated with cetuximab. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), 30(4): 674-679	Andere Patientenpopulation[b]
(87)	Zhang, D.; Ye, J.; Xu, T.Xiong, B.. 2013. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: A meta-analysis. Journal of Chemotherapy, 25(3): 170-175	Andere Patientenpopulation
(88)	Zhang, L.; Ma, L.Zhou, Q.. 2011. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. International Journal of Colorectal Disease, 26(8): 1025-1033	Andere Patientenpopulation
(89)	Zheng, Q. H.; Wu, X. L.; Che, X. L.; Weng, M. L.; Chen, J. X.Zou, Y.. 2014. Chemotherapy combined with target drugs in the treatment of advanced colorectal cancer: A meta-analysis based on Chinese patients. Indian Journal of Cancer, 51(7): e110-e112	Andere Patientenpopulation

a: Keine Beurteilung möglich, da kein Volltext vorlag.
b: Keine abschließende Beurteilung möglich, da zu den Volltexten mögliches zugehöriges zusätzliches Material nicht vorlag.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8
clinicaltrials.gov	37	36 (Laufende Nr. 1-36)	1
EU-CTR	20	19 (Laufende Nr. 37 - 55)	1
ICTRP	53	52 (Laufende Nr. 56 - 107)	1
Summe	Σ=110	Σ=107	Σ=3

Tabelle 4-127: Liste der ausgeschlossenen Studien

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01436656	A Phase I Study of Oral LGX818 in Adult Patients With Advanced or Metastatic BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436656	Andere Patientenpopulation
(2)	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519427	Andere Patientenpopulation
(3)	NCT01543698	A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543698	Keine RCT
(4)	NCT01719380	Study of LGX818 and Cetuximab or LGX818, BYL719, and Cetuximab in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719380	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(5)	NCT01777776	Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777776	Andere Patientenpopulation
(6)	NCT01820364	LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820364	Andere Patientenpopulation
(7)	NCT01894672	BRAF Inhibitor, LGX818, Utilizing a Pulsatile Schedule in Patients With Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma Characterized by a BRAFV600 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894672	Andere Patientenpopulation
(8)	NCT01909453	Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909453	Andere Patientenpopulation
(9)	NCT01981187	LGX818 for Patients With BRAFV600 Mutated Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981187	Keine RCT
(10)	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109653	Andere Patientenpopulation
(11)	NCT02159066	LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159066	Andere Patientenpopulation
(12)	NCT02263898	Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263898	Andere Patientenpopulation
(13)	NCT02278133	Study of WNT974 in Combination With LGX818 and Cetuximab in Patients With BRAF-mutant Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) and Wnt Pathway Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278133	Andere Intervention
(14)	NCT02631447	Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(15)	NCT02834364	BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834364	Andere Patientenpopulation
(16)	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857270	Keine RCT
(17)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902042	Andere Patientenpopulation
(18)	NCT03235245	Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245	Andere Patientenpopulation
(19)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729	Andere Patientenpopulation
(20)	NCT03693170	Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in Subjects With Previously Untreated BRAF-mutant ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693170	Keine RCT
(21)	NCT03803553	Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803553	Andere Patientenpopulation
(22)	NCT03839342	Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Advanced Solid Tumors With Non-V600E BRAF Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03839342	Keine RCT
(23)	NCT03843775	A Study of Binimetinib and Encorafenib in Advanced BRAF Mutant Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843775	Keine RCT
(24)	NCT03864042	Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03864042	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(25)	NCT03878719	Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878719	Andere Patientenpopulation
(26)	NCT03898908	Encorafenib and Binimetinib Before Local Treatment in Patients With BRAF Mutant Melanoma Metastatic to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898908	Andere Patientenpopulation
(27)	NCT03911869	An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-mutant Melanoma Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911869	Andere Patientenpopulation
(28)	NCT03915951	An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915951	Andere Patientenpopulation
(29)	NCT03973918	Study of Binimetinib With Encorafenib in Adults With Recurrent BRAF V600-Mutated HGG. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973918	Andere Patientenpopulation
(30)	NCT04017650	Encorafenib, Cetuximab, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable, BRAFV600E Mutated Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017650	Andere Intervention
(31)	NCT04044430	Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044430	Andere Intervention
(32)	NCT04045691	Binimetinib Plus Encorafenib Real Life Investigation of Next Generation Melanoma Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045691	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(33)	NCT04061980	Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061980	Andere Patientenpopulation
(34)	NCT04074096	Stereotactic Radiosurgery Added to Binimetinib and Encorafenib in Patients With BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074096	Andere Patientenpopulation
(35)	NCT04221438	Testing Treatment With Encorafenib and Binimetinib Before Surgery for Melanoma With Lymph Node Involvement. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221438	Andere Patientenpopulation
(36)	NCT04324112	Encorafenib Plus Binimetinib for People With BRAF V600E Mutated Relapsed/Refractory HCL. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324112	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(37)	2011-005875-17	A Phase Ib/II, multicenter, open-label, dose escalation study of LGX818 in combination with MEK162 in adult patients with BRAF V600 - dependent advanced solid tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17	Keine RCT
(38)	2012-002138-35	A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002138-35	Andere Intervention
(39)	2012-004551-36	A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004551-36	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(40)	2012-004798-17	Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17	Andere Patientenpopulation
(41)	2013-001176-38	A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38	Andere Patientenpopulation
(42)	2013-004552-38	A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patient. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38	Andere Patientenpopulation
(43)	2013-004966-33	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	Andere Patientenpopulation
(44)	2013-005014-34	A phase II, single arm, open-label, multicenter, study of oral LGX818 in patients with BRAF V600 mutant advanced non-small cell lung cancer that have progressed during or after at least one prior c. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005014-34	Keine RCT
(45)	2014-002826-11	A phase Ib/II multi-center, open label, dose escalation study of WNT974, LGX818 and cetuximab in patients with BRAFV600-mutant metastatic colorectal cancer harboring Wnt pathway mutations. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002826-11	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(46)	2014-004842-92	A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients wit. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	Andere Patientenpopulation
(47)	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Keine RCT
(48)	2017-002887-42	Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresect. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	Andere Patientenpopulation
(49)	2018-000271-32	Phase II, open-label, single arm, multicenter study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in subjects with previously untreated BRAF V600E -mutant Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000271-32	Keine RCT
(50)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Andere Patientenpopulation
(51)	2018-001946-32	A Multicenter, Open-label Phase Ib Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma P/071/2018. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001946-32	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(52)	2018-002530-20	Multicentric phase II clinical trial to evaluate the activity of encorafenib and binimetinib before local treatment in patients with BRAF mutated melanoma with metastasis to the brain. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002530-20	Andere Patientenpopulation
(53)	2018-003954-26	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26	Keine RCT
(54)	2018-004555-21	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma Brain Metastasis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004555-21	Andere Patientenpopulation
(55)	2019-000417-37	A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000417-37	Andere Patientenpopulation
ICTRP			
(56)	DRKS00005232	A Phase III Randomized, 3-arm, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 and LGX818 Monotherapy Compared With Vemurafenib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005232	Andere Patientenpopulation
(57)	EUCTR2012-002138-35-ES	Study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002138-35-ES	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(58)	EUCTR2013-001176-38-NL	A study comparing Combination of LGX818 plus MEK162 vs. vemurafenib, and LGX818 monotherapy vs. vemurafenib in BRAF mutant melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001176-38-NL	Andere Patientenpopulation
(59)	EUCTR2013-004552-38-NL	LGX818/MEK162 Combination With Agents (BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004552-38-NL	Andere Patientenpopulation
(60)	EUCTR2014-002826-11-BE	Study of WNT974 in combination with LGX818 and cetuximab in patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) and Wnt pathway mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002826-11-BE	Keine RCT
(61)	EUCTR2014-002826-11-ES	Study of WNT974 in combination with LGX818 and cetuximab in patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) and Wnt pathway mutations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002826-11-ES	Keine RCT
(62)	EUCTR2018-000271-32-BE	International multicenter study to test the use of 3 combined targeted therapy drugs for Colorectal cancer (encorafenib, binimetinib and cetuximab) in subjects with mutant Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000271-32-BE	Keine RCT
(63)	EUCTR2018-000271-32-ES	International multicenter study to test the use of 3 combined targeted therapy drugs for Colorectal cancer (encorafenib, binimetinib and cetuximab) in subjects with mutant Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000271-32-ES	Keine RCT
(64)	EUCTR2018-000875-34-DK	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000875-34-DK	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(65)	EUCTR2018-001946-32-CZ	A study of binimetinib and encorafenib in patients aged 12 to 17 with a specific type of melanoma (BRAF V600-mutant melanoma) that cannot be completely removed by surgery or that has spread to other areas in the body. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001946-32-CZ	Andere Patientenpopulation
(66)	EUCTR2018-002530-20-ES	Encorafenib and binimetinib before local treatment in patients with BRAF mutated melanoma with metastasis to the brain. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002530-20-ES	Andere Patientenpopulation
(67)	EUCTR2018-003954-26-NL	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003954-26-NL	Keine RCT
(68)	EUCTR2018-004555-21-NL	A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib as a standard-dose and a High-dose Regimen in patients with BRAFV600-Mutant Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004555-21-NL	Andere Patientenpopulation
(69)	EUCTR2019-000417-37-ES	A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000417-37-ES	Andere Patientenpopulation
(70)	EUCTR2019-000417-37-NL	A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000417-37-NL	Andere Patientenpopulation
(71)	JPRN-JapicCTI-205146	ONO-7702 and ONO-7703 Expansion Study(ONO-7702/7703-02E). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205146	Keine RCT
(72)	JPRN-UMIN000031857	A multi-center proof-of-concept phase2 study of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF non-V600E mutated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031857	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(73)	JPRN-UMIN000031860	TR study of "A multi-center proof-of-concept phase2 study of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF non-V600E mutated metastatic colorectal cancer (BIGBANG study)". ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031860	Keine RCT
(74)	NCT01436656	A Phase I Study of Oral LGX818 in Adult Patients With Advanced or Metastatic BRAF Mutant Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436656	Andere Patientenpopulation
(75)	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519427	Andere Patientenpopulation
(76)	NCT01543698	A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543698	Keine RCT
(77)	NCT01777776	Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777776	Andere Patientenpopulation
(78)	NCT01820364	LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820364	Andere Patientenpopulation
(79)	NCT01894672	BRAF Inhibitor, LGX818, Utilizing a Pulsatile Schedule in Patients With Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma Characterized by a BRAFV600 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894672	Andere Patientenpopulation
(80)	NCT01981187	LGX818 for Patients With BRAFV600 Mutated Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981187	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(81)	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109653	Andere Patientenpopulation
(82)	NCT02159066	LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159066	Andere Patientenpopulation
(83)	NCT02263898	Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263898	Andere Patientenpopulation
(84)	NCT02278133	Study of WNT974 in Combination With LGX818 and Cetuximab in Patients With BRAF-mutant Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) and Wnt Pathway Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278133	Keine RCT
(85)	NCT02631447	Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447	Andere Patientenpopulation
(86)	NCT02834364	BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834364	Andere Patientenpopulation
(87)	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857270	Keine RCT
(88)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(89)	NCT03235245	Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245	Andere Patientenpopulation
(90)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729	Andere Patientenpopulation
(91)	NCT03693170	Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in Subjects With Previously Untreated BRAF-mutant ColoRectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693170	Keine RCT
(92)	NCT03803553	Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03803553	Andere Patientenpopulation
(93)	NCT03839342	Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Advanced Solid Tumors With Non-V600E BRAF Mutations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03839342	Keine RCT
(94)	NCT03843775	A Study of Binimetinib and Encorafenib in Advanced BRAF Mutant Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03843775	Keine RCT
(95)	NCT03864042	Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03864042	Keine RCT
(96)	NCT03878719	Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878719	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(97)	NCT03898908	Encorafenib and Binimetinib Before Local Treatment in Patients With BRAF Mutant Melanoma Metastatic to the Brain. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03898908	Andere Patientenpopulation
(98)	NCT03911869	An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-mutant Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911869	Andere Patientenpopulation
(99)	NCT03915951	An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915951	Andere Patientenpopulation
(100)	NCT03973918	Study of Binimetinib With Encorafenib in Adults With Recurrent BRAF V600-Mutated HGG. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03973918	Andere Patientenpopulation
(101)	NCT04017650	Encorafenib, Cetuximab, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable, BRAFV600E Mutated Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017650	Andere Intervention
(102)	NCT04044430	Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044430	Keine RCT
(103)	NCT04045691	Binimetinib Plus Encorafenib Real Life Investigation of Next Generation Melanoma Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04045691	Andere Patientenpopulation
(104)	NCT04061980	Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061980	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(105)	NCT04074096	Stereotactic Radiosurgery Added to Binimetinib and Encorafenib in Patients With BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074096	Andere Patientenpopulation
(106)	NCT04221438	Testing Treatment With Encorafenib and Binimetinib Before Surgery for Melanoma With Lymph Node Involvement. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221438	Andere Patientenpopulation
(107)	NCT04324112	Encorafenib Plus Binimetinib for People With BRAF V600E Mutated Relapsed/Refractory HCL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04324112	Andere Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-96
clinicaltrials.gov	37	36 (Laufende Nr. 1-36)	1
EU-CTR	20	19 (Laufende Nr. 37 - 55)	1
ICTRP	53	52 (Laufende Nr. 56 - 107)	1
Summe	Σ=110	Σ=107	Σ=3

Tabelle 4-128: Liste der ausgeschlossenen Studien (indirekte Vergleiche; ENCO/CETUX)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01436656	A Phase I Study of Oral LGX818 in Adult Patients With Advanced or Metastatic BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436656	Andere Patientenpopulation
(2)	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519427	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(3)	NCT01543698	A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543698	Keine RCT
(4)	NCT01719380	Study of LGX818 and Cetuximab or LGX818, BYL719, and Cetuximab in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719380	Keine RCT
(5)	NCT01777776	Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777776	Andere Patientenpopulation
(6)	NCT01820364	LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820364	Andere Patientenpopulation
(7)	NCT01894672	BRAF Inhibitor, LGX818, Utilizing a Pulsatile Schedule in Patients With Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma Characterized by a BRAFV600 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894672	Andere Patientenpopulation
(8)	NCT01909453	Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909453	Andere Patientenpopulation
(9)	NCT01981187	LGX818 for Patients With BRAFV600 Mutated Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981187	Keine RCT
(10)	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109653	Andere Patientenpopulation
(11)	NCT02159066	LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159066	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(12)	NCT02263898	Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263898	Andere Patientenpopulation
(13)	NCT02278133	Study of WNT974 in Combination With LGX818 and Cetuximab in Patients With BRAF-mutant Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) and Wnt Pathway Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278133	Andere Intervention
(14)	NCT02631447	Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447	Andere Patientenpopulation
(15)	NCT02834364	BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834364	Andere Patientenpopulation
(16)	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857270	Keine RCT
(17)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902042	Andere Patientenpopulation
(18)	NCT03235245	Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245	Andere Patientenpopulation
(19)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729	Andere Patientenpopulation
(20)	NCT03693170	Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in Subjects With Previously Untreated BRAF-mutant ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693170	Keine RCT
(21)	NCT03803553	Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803553	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(22)	NCT03839342	Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Advanced Solid Tumors With Non-V600E BRAF Mutations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03839342	Keine RCT
(23)	NCT03843775	A Study of Binimetinib and Encorafenib in Advanced BRAF Mutant Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843775	Keine RCT
(24)	NCT03864042	Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03864042	Keine RCT
(25)	NCT03878719	Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878719	Andere Patientenpopulation
(26)	NCT03898908	Encorafenib and Binimetinib Before Local Treatment in Patients With BRAF Mutant Melanoma Metastatic to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898908	Andere Patientenpopulation
(27)	NCT03911869	An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-mutant Melanoma Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911869	Andere Patientenpopulation
(28)	NCT03915951	An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915951	Andere Patientenpopulation
(29)	NCT03973918	Study of Binimetinib With Encorafenib in Adults With Recurrent BRAF V600-Mutated HGG. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973918	Andere Patientenpopulation
(30)	NCT04017650	Encorafenib, Cetuximab, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable, BRAFV600E Mutated Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017650	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(31)	NCT04044430	Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044430	Andere Intervention
(32)	NCT04045691	Binimetinib Plus Encorafenib Real Life Investigation of Next Generation Melanoma Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045691	Andere Patientenpopulation
(33)	NCT04061980	Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061980	Andere Patientenpopulation
(34)	NCT04074096	Stereotactic Radiosurgery Added to Binimetinib and Encorafenib in Patients With BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074096	Andere Patientenpopulation
(35)	NCT04221438	Testing Treatment With Encorafenib and Binimetinib Before Surgery for Melanoma With Lymph Node Involvement. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221438	Andere Patientenpopulation
(36)	NCT04324112	Encorafenib Plus Binimetinib for People With BRAF V600E Mutated Relapsed/Refractory HCL. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324112	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(37)	2011-005875-17	A Phase Ib/II, multicenter, open-label, dose escalation study of LGX818 in combination with MEK162 in adult patients with BRAF V600 - dependent advanced solid tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17	Keine RCT
(38)	2012-002138-35	A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002138-35	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(39)	2012-004551-36	A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004551-36	Andere Patientenpopulation
(40)	2012-004798-17	Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17	Andere Patientenpopulation
(41)	2013-001176-38	A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38	Andere Patientenpopulation
(42)	2013-004552-38	A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patient. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38	Andere Patientenpopulation
(43)	2013-004966-33	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	Andere Patientenpopulation
(44)	2013-005014-34	A phase II, single arm, open-label, multicenter, study of oral LGX818 in patients with BRAF V600 mutant advanced non-small cell lung cancer that have progressed during or after at least one prior c. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005014-34	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(45)	2014-002826-11	A phase Ib/II multi-center, open label, dose escalation study of WNT974, LGX818 and cetuximab in patients with BRAFV600-mutant metastatic colorectal cancer harboring Wnt pathway mutations. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002826-11	Andere Intervention
(46)	2014-004842-92	A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients wit. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	Andere Patientenpopulation
(47)	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Keine RCT
(48)	2017-002887-42	Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresect. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	Andere Patientenpopulation
(49)	2018-000271-32	Phase II, open-label, single arm, multicenter study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in subjects with previously untreated BRAF V600E -mutant Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000271-32	Keine RCT
(50)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(51)	2018-001946-32	A Multicenter, Open-label Phase Ib Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma P/071/2018. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001946-32	Andere Patientenpopulation
(52)	2018-002530-20	Multicentric phase II clinical trial to evaluate the activity of encorafenib and binimetinib before local treatment in patients with BRAF mutated melanoma with metastasis to the brain. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002530-20	Andere Patientenpopulation
(53)	2018-003954-26	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26	Keine RCT
(54)	2018-004555-21	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma Brain Metastasis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004555-21	Andere Patientenpopulation
(55)	2019-000417-37	A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000417-37	Andere Patientenpopulation
ICTRP			
(56)	DRKS00005232	A Phase III Randomized, 3-arm, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 and LGX818 Monotherapy Compared With Vemurafenib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005232	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(57)	EUCTR2012-002138-35-ES	Study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002138-35-ES	Andere Intervention
(58)	EUCTR2013-001176-38-NL	A study comparing Combination of LGX818 plus MEK162 vs. vemurafenib, and LGX818 monotherapy vs. vemurafenib in BRAF mutant melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001176-38-NL	Andere Patientenpopulation
(59)	EUCTR2013-004552-38-NL	LGX818/MEK162 Combination With Agents (BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004552-38-NL	Andere Patientenpopulation
(60)	EUCTR2014-002826-11-BE	Study of WNT974 in combination with LGX818 and cetuximab in patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) and Wnt pathway mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002826-11-BE	Keine RCT
(61)	EUCTR2014-002826-11-ES	Study of WNT974 in combination with LGX818 and cetuximab in patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) and Wnt pathway mutations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002826-11-ES	Keine RCT
(62)	EUCTR2018-000271-32-BE	International multicenter study to test the use of 3 combined targeted therapy drugs for Colorectal cancer (encorafenib, binimetinib and cetuximab) in subjects with mutant Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000271-32-BE	Keine RCT
(63)	EUCTR2018-000271-32-ES	International multicenter study to test the use of 3 combined targeted therapy drugs for Colorectal cancer (encorafenib, binimetinib and cetuximab) in subjects with mutant Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000271-32-ES	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(64)	EUCTR2018-000875-34-DK	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000875-34-DK	Andere Patientenpopulation
(65)	EUCTR2018-001946-32-CZ	A study of binimetinib and encorafenib in patients aged 12 to 17 with a specific type of melanoma (BRAF V600-mutant melanoma) that cannot be completely removed by surgery or that has spread to other areas in the body. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001946-32-CZ	Andere Patientenpopulation
(66)	EUCTR2018-002530-20-ES	Encorafenib and binimetinib before local treatment in patients with BRAF mutated melanoma with metastasis to the brain. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002530-20-ES	Andere Patientenpopulation
(67)	EUCTR2018-003954-26-NL	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003954-26-NL	Keine RCT
(68)	EUCTR2018-004555-21-NL	A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib as a standard-dose and a High-dose Regimen in patients with BRAFV600-Mutant Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004555-21-NL	Andere Patientenpopulation
(69)	EUCTR2019-000417-37-ES	A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000417-37-ES	Andere Patientenpopulation
(70)	EUCTR2019-000417-37-NL	A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000417-37-NL	Andere Patientenpopulation
(71)	JPRN-JapicCTI-205146	ONO-7702 and ONO-7703 Expansion Study(ONO-7702/7703-02E). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205146	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(72)	JPRN-UMIN000031857	A multi-center proof-of-concept phase2 study of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF non-V600E mutated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031857	Keine RCT
(73)	JPRN-UMIN000031860	TR study of "A multi-center proof-of-concept phase2 study of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF non-V600E mutated metastatic colorectal cancer (BIGBANG study)". ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031860	Keine RCT
(74)	NCT01436656	A Phase I Study of Oral LGX818 in Adult Patients With Advanced or Metastatic BRAF Mutant Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436656	Andere Patientenpopulation
(75)	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519427	Andere Patientenpopulation
(76)	NCT01543698	A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543698	Keine RCT
(77)	NCT01777776	Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777776	Andere Patientenpopulation
(78)	NCT01820364	LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820364	Andere Patientenpopulation
(79)	NCT01894672	BRAF Inhibitor, LGX818, Utilizing a Pulsatile Schedule in Patients With Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma Characterized by a BRAFV600 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894672	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(80)	NCT01981187	LGX818 for Patients With BRAFV600 Mutated Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981187	Keine RCT
(81)	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109653	Andere Patientenpopulation
(82)	NCT02159066	LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159066	Andere Patientenpopulation
(83)	NCT02263898	Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263898	Andere Patientenpopulation
(84)	NCT02278133	Study of WNT974 in Combination With LGX818 and Cetuximab in Patients With BRAF-mutant Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) and Wnt Pathway Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278133	Keine RCT
(85)	NCT02631447	Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447	Andere Patientenpopulation
(86)	NCT02834364	BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834364	Andere Patientenpopulation
(87)	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857270	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(88)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	Andere Patientenpopulation
(89)	NCT03235245	Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245	Andere Patientenpopulation
(90)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729	Andere Patientenpopulation
(91)	NCT03693170	Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in Subjects With Previously Untreated BRAF-mutant ColoRectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693170	Keine RCT
(92)	NCT03803553	Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03803553	Andere Patientenpopulation
(93)	NCT03839342	Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Advanced Solid Tumors With Non-V600E BRAF Mutations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03839342	Keine RCT
(94)	NCT03843775	A Study of Binimetinib and Encorafenib in Advanced BRAF Mutant Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03843775	Keine RCT
(95)	NCT03864042	Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03864042	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(96)	NCT03878719	Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878719	Andere Patientenpopulation
(97)	NCT03898908	Encorafenib and Binimetinib Before Local Treatment in Patients With BRAF Mutant Melanoma Metastatic to the Brain. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03898908	Andere Patientenpopulation
(98)	NCT03911869	An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-mutant Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911869	Andere Patientenpopulation
(99)	NCT03915951	An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915951	Andere Patientenpopulation
(100)	NCT03973918	Study of Binimetinib With Encorafenib in Adults With Recurrent BRAF V600-Mutated HGG. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03973918	Andere Patientenpopulation
(101)	NCT04017650	Encorafenib, Cetuximab, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable, BRAFV600E Mutated Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017650	Andere Intervention
(102)	NCT04044430	Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Treating Patients With Microsatellite Stable BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044430	Keine RCT
(103)	NCT04045691	Binimetinib Plus Encorafenib Real Life Investigation of Next Generation Melanoma Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04045691	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(104)	NCT04061980	Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061980	Andere Patientenpopulation
(105)	NCT04074096	Stereotactic Radiosurgery Added to Binimetinib and Encorafenib in Patients With BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074096	Andere Patientenpopulation
(106)	NCT04221438	Testing Treatment With Encorafenib and Binimetinib Before Surgery for Melanoma With Lymph Node Involvement. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221438	Andere Patientenpopulation
(107)	NCT04324112	Encorafenib Plus Binimetinib for People With BRAF V600E Mutated Relapsed/Refractory HCL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04324112	Andere Patientenpopulation

Register	Trefferzahl Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-96
clinicaltrials.gov	187	187 (Laufende Nr. 1-187)	0
EU-CTR	137	137 (Laufende Nr. 188 - 324)	0
ICTRP	297	297 (Laufende Nr. 325 - 621)	0
Summe	Σ=621	Σ=621	Σ=0

Tabelle 4-129: Liste der ausgeschlossenen Studien (indirekte Vergleiche; Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00005076	Cetuximab and Irinotecan in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005076	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(2)	NCT00020917	Cetuximab Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage IV Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020917	Anderer Publikationstyp
(3)	NCT00020930	Cetuximab in Treating Patients With Stage IV Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020930	Anderer Publikationstyp
(4)	NCT00042939	Irinotecan and Docetaxel With or Without Cetuximab in Treating Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042939	Andere Patientenpopulation
(5)	NCT00063141	Study of Irinotecan and Cetuximab Versus Irinotecan as Second-Line Treatment in Patients With Metastatic, EGFR-Positive Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063141	Anderer Publikationstyp
(6)	NCT00077233	FOLFIRI or FOLFOX With or Without Cetuximab in Patients With Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077233	Andere Patientenpopulation
(7)	NCT00077298	Bevacizumab and Cetuximab With or Without Irinotecan in Treating Patients With Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077298	Andere Intervention
(8)	NCT00079274	Comparison of Combination Chemotherapy Regimens With or Without Cetuximab in Treating Patients Who Have Undergone Surgery For Stage III Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079274	Andere Patientenpopulation
(9)	NCT00109850	S0414 Cetuximab, Combo Chemo, and RT in Locally Advanced Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109850	Andere Patientenpopulation
(10)	NCT00110357	Study of Erbitux™ (Cetuximab) in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110357	Andere Patientenpopulation
(11)	NCT00134069	Sorafenib, Cetuximab, and Irinotecan in Treating Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134069	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(12)	NCT00153998	Cetuximab in Neoadjuvant Treatment of Non-Resectable Colorectal Liver Metastases (CELIM). ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153998	Andere Vergleichsintervention
(13)	NCT00154102	Cetuximab Combined With Irinotecan in First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (CRYSTAL). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154102	Andere Patientenpopulation
(14)	NCT00165490	Combination Chemotherapy, Radiation Therapy and Surgery for Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165490	Andere Patientenpopulation
(15)	NCT00248287	PhII ICb With/Without Erbitux in MBC Pts. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248287	Andere Patientenpopulation
(16)	NCT00254137	Cap/Iri Plus Cetuximab Compared to Cap/ox Plus Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254137	Andere Patientenpopulation
(17)	NCT00265850	Cetuximab and/or Bevacizumab Combined With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265850	Andere Patientenpopulation
(18)	NCT00271011	A Study of Mitomycin C, Irinotecan, and Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271011	Keine RCT
(19)	NCT00275041	Irinotecan and Cetuximab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275041	Andere Patientenpopulation
(20)	NCT00276744	Individualized Drug Treatment for Treating Patients With Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276744	Andere Patientenpopulation
(21)	NCT00286130	Safety and Efficacy of Folfox6 + Cetuximab Versus Folfiri +Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286130	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(22)	NCT00309179	A Phase II Study of the Safety and Efficacy of E7820 Plus Cetuximab in Colorectal Cancer, Preceded by a Run-in Study in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309179	Keine RCT
(23)	NCT00336856	Irinotecan and Cetuximab for Colorectal Cancer as Second Line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336856	Keine RCT
(24)	NCT00361244	SU011248 in Combination With Irinotecan and Cetuximab as a Second Line Regimen for Stage IV Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361244	Keine RCT
(25)	NCT00362102	A Phase II Study of Cetuximab Plus Irinotecan in Patients With EGFR-detectable Metastatic Colorectal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362102	Keine RCT
(26)	NCT00381706	Combination Chemotherapy and Cetuximab in Treating Patients With Metastatic Esophageal Cancer or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381706	Andere Patientenpopulation
(27)	NCT00392470	Radiation Therapy, Irinotecan, and Cetuximab in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Stage III or Stage IV Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392470	Keine RCT
(28)	NCT00397904	Cetuximab, Cisplatin, and Irinotecan in Treating Patients With Metastatic Esophageal Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer, or Gastric Cancer That Did Not Respond to Previous Irinotecan and Cisplatin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397904	Andere Patientenpopulation
(29)	NCT00403052	A Study of 1018 Immunostimulatory Sequence (ISS) Administered With Irinotecan and Cetuximab to Treat Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403052	Keine RCT
(30)	NCT00422773	Safety of Cetuximab and Oxaliplatin/5-FU/FA/Irinotecan in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422773	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(31)	NCT00433927	5-FU, Folinic Acid and Irinotecan (FOLFIRI) Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab in First Line Treatment Colorectal Cancer (CRC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433927	Andere Patientenpopulation
(32)	NCT00436072	ZD6474, Cetuximab, and Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436072	Keine RCT
(33)	NCT00437268	A Study of Irinotecan Plus Cetuximab With or Without Enzastaurin in Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437268	Andere Vergleichsintervention
(34)	NCT00463073	Cetuximab, Bevacizumab and Irinotecan for Patients With Malignant Glioblastomas. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463073	Andere Patientenpopulation
(35)	NCT00478634	A Phase 1 Study Investigating the Combination of RAD001, Cetuximab and Irinotecan as Second-line Therapy After FOLFOX (or XELOX) Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478634	Andere Intervention
(36)	NCT00497497	A Study of PRO95780 in Combination With Cetuximab and Irinotecan Chemotherapy or the FOLFIRI Regimen With Bevacizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer (APM4187g). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00497497	Keine RCT
(37)	NCT00499369	Irinotecan and Cetuximab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer That Progressed During First-Line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499369	Andere Patientenpopulation
(38)	NCT00502567	A Study to Assess Safety, Tolerability and PK of AZD2171 and Chemotherapy on Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00502567	Andere Intervention
(39)	NCT00506844	Preoperative Chemoradiotherapy With Cetuximab in Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506844	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(40)	NCT00510627	Study Comparing Radio Frequency Ablation Plus Chemotherapy and Chemotherapy Alone in Patients With Secondary Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510627	Andere Vergleichsintervention
(41)	NCT00513266	Combination Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Liver Metastases or Lung Metastases That Are Potentially Removable by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513266	Keine RCT
(42)	NCT00522665	Phase I/Randomized Phase II Study of Second Line Therapy With Irinotecan + Cetuximab +/- RAD001 for Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522665	Andere Vergleichsintervention
(43)	NCT00538291	Cetuximab and Capecitabine in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer That Failed Irinotecan Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538291	Keine RCT
(44)	NCT00540943	Study of Pazopanib, Irinotecan and Cetuximab in Combination to Treat 2nd Line Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540943	Keine RCT
(45)	NCT00545545	Safety/Efficacy Study of Imprime PGG With Cetuximab in Patients With Recurrent/Progressive Colorectal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545545	Keine RCT
(46)	NCT00551213	A Study to Determine the Activity of Robatumumab (SCH 717454, MK-7454) in Participants With Relapsed or Recurrent Colorectal Cancer (P04721, MK-7454-003). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551213	Andere Intervention
(47)	NCT00551421	Pertuzumab and Cetuximab in Treating Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551421	Keine RCT
(48)	NCT00556413	Cetuximab and Combination Chemotherapy as First-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556413	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(49)	NCT00557102	Cetuximab and Combination Chemotherapy as First-Line Therapy in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Spread to the Liver and/or Lung. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557102	Andere Patientenpopulation
(50)	NCT00559741	Cetuximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559741	Keine RCT
(51)	NCT00577109	A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577109	Andere Patientenpopulation
(52)	NCT00594984	Phase I/II Combination With Irinotecan- Erbitux. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594984	Andere Intervention
(53)	NCT00598975	A Phase 2a/2b Multicenter, Open-Label Study to Evaluate NKTR 102 in Combination With Cetuximab Versus Irinotecan in Combination With Cetuximab in Second Line Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598975	Keine RCT
(54)	NCT00614393	Study of Dalotuzumab (MK-0646) in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer (MK-0646-004). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614393	Andere Intervention
(55)	NCT00637091	Efficacy Analysis of Cetuximab Plus Irinotecan in Patients With Wild-type KRAS Without Regard to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Expressions. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637091	Keine RCT
(56)	NCT00671372	A Study of Dulanermin Administered in Combination With Camptosar®/Erbitux® Chemotherapy or FOLFIRI (With or Without Bevacizumab) in Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671372	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(57)	NCT00677924	Zalutumumab With or Without Irinotecan Chemotherapy in Cetuximab-Refractory Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00677924	Andere Intervention
(58)	NCT00681876	Phase II Study of Avastin + Erbitux + Irinotecan as 2nd Line Treatment of Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681876	Keine RCT
(59)	NCT00689624	Irinotecan/Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin/Cetuximab As First Line Treatment In Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689624	Andere Patientenpopulation
(60)	NCT00699881	Study of Cetuximab to Treat Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699881	Andere Patientenpopulation
(61)	NCT00719199	Study of FOLFIRI Plus Cetuximab Plus IMO-2055 in Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719199	Keine RCT
(62)	NCT00755118	Lohp, 5-Fu/Lv and Bevacizumab, Alternative With Cpt-11, 5-Fu/Lv and Cetuximab In Metastatic Crc. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755118	Keine RCT
(63)	NCT00755534	Irinotecan/Cetuximab Followed by XELOX/Cetuximab vs the Reverse Sequence in Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755534	Andere Intervention
(64)	NCT00766220	Yttrium Microspheres With Cetuximab Plus Irinotecan for Patients With Advanced Colorectal Cancer Mets to Liver. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766220	Andere Vergleichsintervention
(65)	NCT00778830	Study Evaluating the Safety and Efficacy of FOLFIRI Plus Cetuximab or FOLFOX Plus Cetuximab as First-line Therapy in Subjects With KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer (APEC-Study). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00778830	Andere Patientenpopulation
(66)	NCT00811993	A Study of R1507 in Combination With Multiple Standard Chemotherapy Treatments in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811993	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(67)	NCT00828620	Positron Emission Tomography - Computed Tomography (PET-CT) Cetuximab Project. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828620	Andere Intervention
(68)	NCT00845039	A Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without IMC-A12 for Treatment of Participants With Colon or Rectum Cancer Who Got Worse After Their First Treatment With Oxaliplatin and Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845039	Andere Intervention
(69)	NCT00852228	Optimal Control of Liver Metastases From Colorectal Cancer With Cetuximab and Hepatic Artery Infusion of Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852228	Keine RCT
(70)	NCT00857246	Pre-operation Chemo and Antibody Therapy Followed by Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857246	Andere Patientenpopulation
(71)	NCT00871169	Combination of Irinotecan, Oxaliplatin and Cetuximab for Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871169	Andere Patientenpopulation
(72)	NCT00925015	Phase I Study of Dalotuzumab (MK-0646) in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Participants With Colorectal Cancer (MK-0646-016). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925015	Keine RCT
(73)	NCT00931840	A Study of EZN-2208 Administered With or Without Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931840	Andere Intervention
(74)	NCT00954512	Study of Robatumumab (SCH 717454, MK-7454) in Combination With Different Treatment Regimens in Participants With Advanced Solid Tumors (P04722, MK-7454-004). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954512	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(75)	NCT00954876	Study of Capecitabine and Cetuximab as First-Line Therapy in Patients With Metastatic Wild Type Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954876	Andere Patientenpopulation
(76)	NCT00972881	Capecitabine, Irinotecan Hydrochloride, Cetuximab, and Radiation Therapy in Treating Patients Undergoing Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972881	Keine RCT
(77)	NCT00975897	Study of Tumor Tissue Testing in Selecting Treatment for Patients With Metastatic or Locally Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975897	Andere Intervention
(78)	NCT00980239	HAI Irinotecan + IV Bevacizumab, Bevacizumab & Oxaliplatin or Bevacizumab & Cetuximab in Advanced Cancers Metastatic to Liver. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980239	Andere Endpunkte
(79)	NCT01004159	Cetuximab Plus Irinotecan in Colorectal Cancer Patients Who Progressed After Failure With Cetuximab Plus Irinotecan. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004159	Keine RCT
(80)	NCT01008475	EMD 525797 in Combination With Cetuximab and Irinotecan in K-ras Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008475	Andere Vergleichsintervention
(81)	NCT01012609	External Beam Radiation Therapy and Cetuximab Followed by Irinotecan and Cetuximab for Children and Young Adults With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Tumors and High-Grade Astrocytomas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012609	Andere Patientenpopulation
(82)	NCT01030042	Trial Comparing Two Two Sequences of Therapy in Colorectal Metastatic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030042	Andere Intervention
(83)	NCT01042028	A Randomised Trial With Irinotecan, Cetuximab and Everolimus (ICE)Compared to Capecitabine and Oxaliplatin (CapOx) for Patients With Gemcitabin Resistant Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042028	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(84)	NCT01060423	TACE With Irinotecan Drug-eluting Beads and Intravenous (IV) Cetuximab in Refractory Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060423	Andere Vergleichsintervention
(85)	NCT01068132	Prognostic Factors for Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068132	Keine RCT
(86)	NCT01074333	An Observational Study of Erbitux® in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Refractory to Irinotecan-containing Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074333	Keine RCT
(87)	NCT01075048	ARQ 197 in Combination With Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075048	Andere Intervention
(88)	NCT01079780	Irinotecan Hydrochloride and Cetuximab With or Without Ramucirumab in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Progressive Disease After Treatment With Bevacizumab-Containing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079780	Andere Vergleichsintervention
(89)	NCT01082315	A Korean Post-marketing Surveillance Study on Erbitux® in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Irinotecan-containing Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01082315	Keine RCT
(90)	NCT01123811	Efficacy of Cetuximab in Combination With Irinotecan and 5- FU/FA in Treatment of Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123811	Andere Patientenpopulation
(91)	NCT01134640	A Post-Marketing Surveillance Study On Erbitux® (Cetuximab) In Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory To Irinotecan Containing Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134640	Keine RCT
(92)	NCT01134666	An Observational Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FOLFIRI / FOLFOX Plus Cetuximab as First-line Therapy in Patients With KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134666	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(93)	NCT01167725	Standard Therapy With or Without Surgery and Mitomycin C in Treating Patients With Advanced Limited Peritoneal Dissemination of Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167725	Andere Intervention
(94)	NCT01225744	Erbitux Study of CPT11, Oxaliplatin, UFToral Targeted Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225744	Keine RCT
(95)	NCT01251536	Cetuximab Standard or Dose Escalation in First Line Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251536	Andere Patientenpopulation
(96)	NCT01276379	Study Evaluating Biomarkers in Patients With Colorectal Cancer and Native KRAS Treated With Chemotherapy + Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276379	Keine RCT
(97)	NCT01280643	Combination Chemotherapy and Cetuximab or Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280643	Anderer Publikationstyp
(98)	NCT01281761	Simvastatin + Cetuximab/Irinotecan in K-ras Mutant Colorectal Cancer (CRC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281761	Andere Intervention
(99)	NCT01315990	FOLFIRI in Combination With Cetuximab in the First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Including a Regular Dermal Prophylaxis to Prevent Acneiforme Follicular Exanthema. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01315990	Andere Patientenpopulation
(100)	NCT01317433	Pre-emptive Cycline Treatment on Cetuximab Induced Skin Toxicity in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317433	Andere Endpunkte
(101)	NCT01326000	A Study of RO5083945 in Combination With FOLFIRI Versus FOLFIRI Plus Cetuximab or FOLFIRI Alone as Second Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326000	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(102)	NCT01345526	Efficacy and Safety of the Prophylactic Use of Doxycycline +/- Vitamin K Cream. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345526	Andere Patientenpopulation
(103)	NCT01366118	Study of Therapeutic Targets Tailored Ch and IMRT as Neoadjuvant Treatment in Rectal Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366118	Keine RCT
(104)	NCT01382407	Does Acne Rash During Adolescence Predict Skin Reaction to Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382407	Andere Intervention
(105)	NCT01387880	Irinotecan, Cetuximab and Everolimus to Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387880	Andere Intervention
(106)	NCT01394939	Recombinant Vaccinia Virus Administered Intravenously in Patients With Metastatic, Refractory Colorectal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394939	Andere Intervention
(107)	NCT01442649	Efficacy of Chemotherapy, Associated to Either Cetuximab or Bevacizumab, in KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer Patients With Progressive Disease After Receiving First-line Treatment With Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442649	Anderer Publikationstyp
(108)	NCT01442935	Chemotherapies Associated With Targeted Therapies on the Resection Rate of Hepatic Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442935	Anderer Publikationstyp
(109)	NCT01451632	A Safety Study of MM-121 With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01451632	Andere Intervention
(110)	NCT01453257	Study of Target-Guided Chemotherapy in Metastatic Colorectal Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453257	Keine RCT
(111)	NCT01472016	Study of ABT-700 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472016	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(112)	NCT01523639	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase II Study Evaluating if Glucophage Can Avoid Liver Injury Due to Chemotherapy Associated Steatosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523639	Andere Intervention
(113)	NCT01540344	Combined Anticancer Treatment of Advanced Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540344	Keine RCT
(114)	NCT01564810	Cetuximab in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564810	Andere Patientenpopulation
(115)	NCT01609231	A Trial of Dalotuzumab in Combination With Irinotecan Versus Cetuximab and Irinotecan for Participants With Metastatic Rectal Cancers (mRC) (MK-0646-025). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609231	Andere Vergleichsintervention
(116)	NCT01631539	Chemoembolisation With CPT11 Loaded DC Bead With Cetuximab and 5FU/LV in First Line in Patients With KRAS Wildtype mCRC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631539	Andere Patientenpopulation
(117)	NCT01640444	Influence of BRAF and PIK3K Status on the Efficacy of 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFIRI) Plus Bevacizumab or Cetuximab in Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Carcinoma and < 3 Circulating Tumor Cells (CTC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640444	Andere Patientenpopulation
(118)	NCT01652482	Safety and Efficacy Study of MEHD7945A + FOLFIRI Versus Cetuximab + FOLFIRI as Second Line Therapy in Participants With KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652482	Andere Vergleichsintervention
(119)	NCT01703390	Biomarker Directed Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703390	Keine RCT
(120)	NCT01703910	Study of Individualized Therapies Selection for Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma According to the Therapeutic. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703910	Anderer Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(121)	NCT01787500	Vemurafenib, Cetuximab, and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787500	Keine RCT
(122)	NCT01802645	Cetuximab/FOLFIRI With or Without Oxaliplatin and FOLFOXIRI With or Without Bevacizumab in Neoadjuvant Treatment of Non-resectable Colorectal Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802645	Andere Vergleichsintervention
(123)	NCT01832467	Cetuximab Rechallenge Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832467	Keine RCT
(124)	NCT01858662	Study Comparing Pathological Responses Observed on Colorectal Cancer Metastases Resected After Preoperative Treatment Combining Cetuximab With FOLFOX or FOLFIRI in RAS and B-RAF WT Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858662	Andere Patientenpopulation
(125)	NCT01867697	Nordic 8 - A Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867697	Andere Vergleichsintervention
(126)	NCT01878422	Sequential Treatment Strategy for Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878422	Andere Patientenpopulation
(127)	NCT01891552	Observational Study on Second Line Treatment of Liver Metastases With DEBIRI and Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891552	Keine RCT
(128)	NCT01910610	Multi-Line Therapy Trial in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910610	Andere Intervention
(129)	NCT01923987	Short Course Radiotherapy Followed Intensive Chemotherapy With Delayed Surgery for Rectal Cancer With Synchronous Distant Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923987	Keine RCT
(130)	NCT01925274	A Study Of PF-05212384 Plus Irinotecan Vs Cetuximab Plus Irinotecan In Patients With KRAS And NRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925274	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(131)	NCT01943786	RAS Switch in Patients With Metastatic RAS Native Colorectal Tumors Treated With 1st Line FOLFIRI-Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943786	Andere Patientenpopulation
(132)	NCT02063529	FOLFOXIRI With or Without Cetuximab as First-line Treatment of Patients With Non-resectable Liver - Only Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063529	Andere Patientenpopulation
(133)	NCT02071069	Efficacy and Tolerance of Maintenance Therapy in Patients With Incurable Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071069	Keine RCT
(134)	NCT02164916	S1406 Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164916	Andere Vergleichsintervention
(135)	NCT02211443	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Recombinant Anti-epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Monoclonal Antibody in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211443	Andere Intervention
(136)	NCT02216487	Trial of FOLF(HA)Iri With Cetuximab in mCRC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216487	Keine RCT
(137)	NCT02292758	Irinotecan and Cetuximab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With RAS Wild-Type Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292758	Andere Vergleichsintervention
(138)	NCT02295930	Induction Chemoterapy With Folfoxiri Plus Cetuxumab in Unresectable Colorectal Cancer Patient. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02295930	Andere Patientenpopulation
(139)	NCT02296203	Cetuximab Rechallenge in Irinotecan-pretreated mCRC, KRAS, NRAS and BRAF Wild-type Treated in 1st Line With Anti-EGFR Therapy (CRICKET).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296203	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(140)	NCT02316496	Rechallenge of Cetuximab Combined With Irinotecan as Third-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer - Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316496	Keine RCT
(141)	NCT02327169	A Study MLN2480 in Combination With MLN0128 or Alisertib, or Paclitaxel, or Cetuximab, or Irinotecan in Adult Participants With Advanced Nonhematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327169	Andere Intervention
(142)	NCT02404935	Treatment After Irinotecan-based Frontline Therapy: Maintenance With Erbitux (in Patients wtRAS mCRC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404935	Andere Intervention
(143)	NCT02484833	Erbitux MEtastatic Colorectal Cancer Strategy Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484833	Andere Vergleichsintervention
(144)	NCT02508077	FOLFIRI and Panitumumab in Treating Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508077	Andere Patientenpopulation
(145)	NCT02515734	A Study of FOLFOXIRI Plus Cetuximab vs. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515734	Andere Patientenpopulation
(146)	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Andere Intervention
(147)	NCT02573220	Irinotecan Hydrochloride With FOLFIRI and Cetuximab as First-Line Therapy in Treating Patients With RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573220	Andere Patientenpopulation
(148)	NCT02624895	ObservationaL Study on the Qol of RAS Wild-type mCRC Patients Receiving Anti-EGFR MAbs + FOLFOX or FOLFIRI as 1st Line. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624895	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(149)	NCT02928224	Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab With a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients With BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928224	Andere Vergleichsintervention
(150)	NCT02934529	Metastatic Colorectal Cancer (RAS-wildtype) After Response to First-line Treatment With FOLFIR Plus Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934529	Anderer Publikationstyp
(151)	NCT02942706	Cetuximab Maintenance Treatment Versus Continuation After Induction Therapy in mCRC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942706	Andere Vergleichsintervention
(152)	NCT02948985	Evaluation of CTCs Combined With Tumor Marker Detection of Efficacy of Chemotherapy in mCRC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948985	Andere Patientenpopulation
(153)	NCT02978313	Cetuximab Monotherapy Maintenance Treatment in mCRC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978313	Andere Vergleichsintervention
(154)	NCT03009058	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058	Andere Intervention
(155)	NCT03022734	Short Course Radiotherapy, Unresectable Rectal Cancer, Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022734	Keine RCT
(156)	NCT03031444	Perioperative Chemotherapy Plus Cetuximab Versus Chemotherapy Alone for High Risk Resectable Colorectal Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031444	Andere Patientenpopulation
(157)	NCT03135652	Consolidative Radiotherapy for Colorectal Cancer Liver Metastases Receiving Surgery or Radiofrequency Ablation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135652	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(158)	NCT03164655	Improving SUrgery of Liver Metastases: a Trial of the Arterial Chemotherapy Network. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164655	Andere Intervention
(159)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326	Andere Intervention
(160)	NCT03206151	CMAB009 Combined With FOLFIRI First-line Treatment in Patients With RAS/BRAF Wild-type, Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206151	Andere Patientenpopulation
(161)	NCT03251612	Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251612	Keine RCT
(162)	NCT03286738	Pattern of Use of Bevacizumab or Cetuximab + FOLFIRI Regimen as First-line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286738	Andere Patientenpopulation
(163)	NCT03290937	Clinical Trial Evaluating the Safety and Response With PF-05082566, Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290937	Andere Intervention
(164)	NCT03323424	Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immuno-Radiation Abscopal Effect in Patients With Metastatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323424	Andere Intervention
(165)	NCT03365882	S1613, Trastuzumab and Pertuzumab or Cetuximab and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2/Neu Amplified Colorectal Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365882	Andere Vergleichsintervention
(166)	NCT03366155	Hepatic Artery Infusion Pump Chemotherapy With Floxuridine and Dexamethasone in Combination With Systemic Chemotherapy for Patients With Colorectal Cancer Metastatic to the Liver. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366155	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(167)	NCT03391843	Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Cetuximab for EGFR Wild Type Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391843	Keine RCT
(168)	NCT03391934	A Clinical Trial to Determine the Therapeutic Efficacy and Safety Between Cetuximab® (Produced by CinnaGen) and FOLFIRI Compared With Erbitux® (Cetuximab, Produced by Merck Company) and FOLFIRI for RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391934	Andere Vergleichsintervention
(169)	NCT03428958	A Safety Study of NUC-3373 in Combination With Standard Agents Used in Colorectal Cancer Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428958	Andere Intervention
(170)	NCT03493048	Cetuximab Plus FOLFOXIRI vs Cetuximab Plus FOLFOX For CRCLM. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493048	Andere Intervention
(171)	NCT03567629	Evaluate the Efficacy of Irinotecan Versus Oxaliplatin in the First-line Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567629	Andere Patientenpopulation
(172)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046	Andere Intervention
(173)	NCT03688230	Study of Abituzumab in Combination With Cetuximab and FOLFIRI in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03688230	Andere Intervention
(174)	NCT03693807	A Study of the Use of the Medtronic Pump and Codman Catheter to Give Chemotherapy to Patients With Colorectal Carcinoma or Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693807	Andere Intervention
(175)	NCT03727763	Cetuximab and Vemurafenib Plus FOLFIRI for BRAF V600E Mutated Advanced Colorectal Cancer (IMPROVEMENT). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727763	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(176)	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914	Andere Intervention
(177)	NCT03803553	Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803553	Andere Intervention
(178)	NCT03874026	Study of Folfiri/Cetuximab in FcGammaRIIIa V/V Stage IV Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03874026	Keine RCT
(179)	NCT03914170	Folfirinox + Cetuximab Chemotherapy, in First Line, With Wild RAS and According to BRAF Status in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914170	Andere Patientenpopulation
(180)	NCT03923036	Anticancer Vigilance Of Cardiac Events (AVOCETTE) in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03923036	Keine RCT
(181)	NCT04008030	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator‘s Choice Chemotherapy for the Treatment of Patients With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008030	Andere Intervention
(182)	NCT04034459	FOLFOXIRI Plus Cetuximab vs. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab 1st-line in BRAF-mutated mCRC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034459	Andere Patientenpopulation
(183)	NCT04117945	Regorafenib, With Cetuximab or Panitumumab, for the Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04117945	Andere Patientenpopulation
(184)	NCT04160416	mXELOXIRI Combined With Molecular Targeted Drug in mCRC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04160416	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(185)	NCT04189055	Cetuximab as Salvage Therapy in Patients With Neo Wild-type RAS/RAF Metastatic Colorectal Cancer With Liver Metastases.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189055	Andere Patientenpopulation
(186)	NCT04224415	Re-challenge of Anti-EGFR for Patients With RAS/BRAF Wild-type Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224415	Andere Patientenpopulation
(187)	NCT04232748	Change in Body Weight During Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232748	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(188)	2004-000137-11	Open, randomized, controlled, multicenter phase III study comparing 5-FU/FA plus irinotecan plus cetuximab versus 5-FU/FA plus irinotecan as first-line treatment for epidermal growth factor recepto.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000137-11	Andere Patientenpopulation
(189)	2004-000649-39	A randomized, controlled, multicenter, phase I/II study of cetuximab plus irinotecan investigating the pharmacodynamics, genomics and -genetics as well as the safety and efficacy of a dose escalat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000649-39	Andere Vergleichsintervention
(190)	2004-002391-42	A randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of FOLFOX6 + Cetuximab versus FOLFIRI + Cetuximab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002391-42	Andere Patientenpopulation
(191)	2004-002951-16	COIN A three-arm randomised controlled trial comparing either COntinous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy with standard coninuous palliative combination chemotherapy with oxa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002951-16	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(192)	2004-004072-37	CETUXIMAB AND FOLFIRI AS FIRST-LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC GASTRIC CANCER. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004072-37	Andere Patientenpopulation
(193)	2005-003492-20	A randomised clinical trial of treatment for fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer comparing standard single-agent irinotecan versus irinotecan plus panitumumab and versus irinotecan pl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003492-20	Andere Intervention
(194)	2005-004917-13	Neoadjuvante Radio-Chemotherapie mit 5-FU/Irinotecan und Cetuximab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Rektumkarzinom. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004917-13	Keine RCT
(195)	2005-006205-28	Role of Erbitux plus a combination of CPT-11/5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006205-28	Keine RCT
(196)	2006-000182-10	A phase II trial with cetuximab, bevacizumab and irinotecan for patients with malignant glioblastomas and progression after radiation therapy and temozolamid. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000182-10	Andere Patientenpopulation
(197)	2006-000208-17	An open-label, non-randomized phase II trial of cetuximab in combination with irinotecan and 5-FU/FA for patients with metastatic gastric cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000208-17	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(198)	2006-001270-24	Phase 2, single arm study of ticilimumab in patients with refractory metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001270-24	Keine RCT
(199)	2006-001961-40	Phase II study of therapy with Cetuximab and Irinotecan every second week to Irinotecan resistant patients with metastatic colorectal cancer-effect and biological markers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001961-40	Keine RCT
(200)	2006-001989-16	Phase II study of Oxaliplatin / Irinotecan / Cetuximab as first line therapy in locally advanced or metastatic gastric cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001989-16	Andere Patientenpopulation
(201)	2006-003049-17	A two-arm randomised trial of intermittent chemotherapy plus continuous cetuximab and of intermittent chemotherapy plus intermittent cetuximab in first line treatment of metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003049-17	Andere Patientenpopulation
(202)	2006-003121-82	A prospective randomised open label trial of oxaliplatin / irinotecan plus fluorouracil versus oxaliplatin / irinotecan plus fluorouracil and cetuximab pre and post operatively in patients with res.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003121-82	Andere Intervention
(203)	2006-004030-32	Randomisierte Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab vs. Bevacizumab in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms English translation: Ra.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004030-32	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(204)	2006-004065-34	Open labeled, multicenter phase I / II study evaluating the dose escalation/ safety of Cetuximab and Oxaliplatin/ 5-FU/FA/ Irinotecan as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004065-34	Andere Patientenpopulation
(205)	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004528-35	Andere Patientenpopulation
(206)	2006-004849-42	Cetuximab + Irinotecano vs chemoterapia standard nel carcinoma colo-rettale avanzato pretrattato non resecabile esprimente EGFR. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004849-42	Anderer Publikationstyp
(207)	2006-004991-10	A triplet combination with Irinotecan (CPT-11) plus Oxaliplatin (L-OHP), continuous infusion 5-fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV) (FOLFOXIRI) plus Cetuximab (C-225) as first line treatment in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004991-10	Keine RCT
(208)	2006-007062-11	ESTUDIO FASE II, MULTICÉNTRICO, ABIERTO, NO RANDOMIZADO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE CETUXIMAB (ERBITUX®) EN COMBINACIÓN CON OXALIPLATINO Y CAPECITABINA (XELOX) DURANTE 12 SEMANAS SEGUID.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007062-11	Keine RCT
(209)	2007-000357-54	Chemotherapy of first line „reinforced“ for cancers of the colonist and the rectum with hepatic and/or pulmonary metastases potentially résécables: Strong association FOLFIRI and ERBITUX. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000357-54	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(210)	2007-001116-22	A Phase II/III Study of MK-0646 Treatment in Combination with Cetuximab and Irinotecan for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001116-22	Andere Vergleichsintervention
(211)	2007-002053-24	A phase II study evaluating the use of concurrent cetuximab, irinotecan, oxaliplatin and UFT in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002053-24	Andere Patientenpopulation
(212)	2007-002913-38	Essai de phase II multicentrique sur le traitement préventif de la folliculite induite par les anti-EGFR chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique sous Cetuximab ou atteints de c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002913-38	Keine RCT
(213)	2007-004053-28	Combined chemio-radioterapy regimen of 5-FU plus irinotecan followed by chemotherapy for the treatment of colorectal cancer with resectable metastases at diagnosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004053-28	Keine RCT
(214)	2007-004232-22	Phase II study with cetuximab, irinotecan and sunitinib (CIS) for patients with treatment resistant colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004232-22	Andere Intervention
(215)	2007-004787-49	ESTUDIO EN FASE 2, DE UN SOLO GRUPO, DE CP 751,871 EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE COLON O RECTO METASTÁSICO REFRACTARIO A PHASE II, SINGLE ARM STUDY OF CP-751,871 IN PATIENTS WITH REFRACTORY ME.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004787-49	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(216)	2007-005097-31	A Blinded, Randomized, Phase ½ Study of Brivanib Alaninate vs. Placebo in Combination with Erbitux and Irinotecan in K-Ras wild type Subjects with Metastatic Colorectal Cancer. Revised Protocol.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005097-31	Andere Vergleichsintervention
(217)	2007-005690-59	A Dose-Escalation, Randomized Phase I/II trial of Zalutumumab - a Human Monoclonal Anti-EGF receptor Antibody - With or Without Irinotecan chemotherapy in Cetuximab refractory Colorectal Cancer pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005690-59	Andere Intervention
(218)	2007-006254-26	Open-label randomized, parallel group, phase III, multicenter trial comparing two different sequences of therapy (irinotecan/cetuximab followed by fluorouracil/leucovorin with oxaliplat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006254-26	Anderer Publikationstyp
(219)	2007-006701-25	EXCITE: Erbitux, Xeloda, Campto, Irradiation Then Excision for locally advanced rectal cancer. (North West Clinical Oncology Group-04 on behalf of the NCRI rectal cancer subgroup). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006701-25	Keine RCT
(220)	2008-001062-93	Perioperative treatment with COI-E (capecitabine, oxaliplatin, irinotecan and cetuximab) of liver metastasis of colorectal carcinoma potentially resectable although at high risk of recurrences. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001062-93	Keine RCT
(221)	2008-001499-55	Treatment Monitoring of Advanced Colorectal cancer with 18F-FDG PET/CT. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001499-55	Anderer Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(222)	2008-003160-19	CETUXIMAB PLUS IRINOTECAN IN PREVIOUSLY TREATED METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS SELECTED ON THE BASIS OF KRAS MUTATION AND EGFR INTRON 1 CA TANDEM REPEATS: PHASE II PROSPECTIVE STUDY AND RETR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003160-19	Keine RCT
(223)	2008-004904-29	PREDICTIVE MARKERS OF THE EFFICACY IN METASTATIC COLORECTAL TUMOR TREATED WITH CETUXIMAB - PHASE 2 STUDY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004904-29	Keine RCT
(224)	2008-005536-32	Phase II double-blind placebo-controlled trial of CY-503 in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005536-32	Andere Intervention
(225)	2008-006168-12	Phase II trial with Cetuximab and Irinotecan (CetIri) for patients with platinum resistant esofagus- or gastric cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006168-12	Andere Patientenpopulation
(226)	2008-007524-25	Predictive factors for the optimization of cetuximab in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. an italian randomised trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007524-25	Andere Patientenpopulation
(227)	2008-008282-36	Randomized, open-label phase II study evaluating the safety and efficacy of Cetuximab plus modified FOLFOX - 6 versus modified FOLFOX - 6 alone as 2nd line therapy after progression on the 1st line.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008282-36	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(228)	2008-008323-15	FOCUS 3 A study to determine the feasibility of molecular selection of therapy using KRAS, BRAF and topo-1 in patients with metastatic or locally advanced colorectal cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008323-15	Andere Patientenpopulation
(229)	2009-009992-36	A two arm phase II study of FOLFIRI in combination with standard or escalating dose of cetuximab as first line treatment of K-Ras wild type metastatic colorectal cancer: Everest 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009992-36	Andere Patientenpopulation
(230)	2009-010715-32	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Panitumumab and Cetuximab in Subjects with Previously Treated, Wild-type KRAS, Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010715-32	Andere Intervention
(231)	2009-011996-59	An open label, partially randomised Phase II trial to investigate the efficacy and safety of BIBW 2992 in patients with metastatic colorectal cancer who never received prior anti-EGFR treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011996-59	Andere Intervention
(232)	2009-012040-16	An open-label, randomized, controlled, multi-center, Phase I/II trial investigating 2 EMD 525797 doses in combination with cetuximab + irinotecan versus cetuximab + irinotecan alone, as second-line.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012040-16	Andere Vergleichsintervention
(233)	2009-012665-61	A PHASE 2, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH CETUXIMAB IN PRETREATED SUBJECTS WITH KRAS MUTANT METASTATIC COLORECTAL CANCER. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012665-61	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(234)	2009-012787-14	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standar.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012787-14	Andere Intervention
(235)	2009-012813-22	Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant le meilleur protocole de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée choisie selon le statut KRAS dans les métastases hépatiques initialement.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012813-22	Anderer Publikationstyp
(236)	2009-012942-22	Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine associée au cétuximab ou au bévacizumab, chez des patients kras sauvage, ... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012942-22	Anderer Publikationstyp
(237)	2009-013279-23	In vivo response monitoring of treatment with the EGFR-monoclonal-antibody Cetuximab in metastatic colorectal cancer – a single center phase II study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013279-23	Keine RCT
(238)	2009-014040-11	Multimodality treatment including pre- and postoperative systemic chemotherapy plus cetuximab, cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with per.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014040-11	Keine RCT
(239)	2009-014041-81	Optimal strategy in K-ras wild type metastatic colorectal cancer patients: cetuximab plus FOLFIRI followed by FOLFOX+/- cetuximab (GOIM multicenter program). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014041-81	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(240)	2009-014407-31	Randomiseret fase II forsøg med irinotecan, cetuximab og everolimus (ICE) sammenlignet med capecitabin og oxaliplatin (CapOx) til patienter med gemcitabin resistent pancreascancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014407-31	Andere Patientenpopulation
(241)	2009-014728-44	A randomized phase II trial of irinotecan drug-eluting beads administered by hepatic chemoembolization with intravenous cetuximab (DEBIRITUX) versus systemic treatment with intravenous cetuximab an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014728-44	Andere Vergleichsintervention
(242)	2009-014876-23	A Phase 2 Study of EZN-2208 (PEG-SN38) Administered With or Without Cetuximab in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014876-23	Andere Intervention
(243)	2009-015952-11	Phase Fase II examination of irinotecan, cetuximab and everolimus for patients resistente to chemoptherapy with metastatic colorectal cancer and KRAS mutation or with KRAS wildtype after progressio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015952-11	Andere Intervention
(244)	2009-016025-34	A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE ½ STUDY OF ARQ 197 IN COMBINATION WITH IRINOTECAN AND CETUXIMAB IN SUBJECTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER WITH WILD-TYPE KRAS WHO HAVE RECEIVED FRONT-L.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016025-34	Andere Intervention
(245)	2009-017247-33	Estudio fase II aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV progresivo a dos líneas de quimioterapia, comparando el mejor tratamiento de soporte frente a tratamiento con células .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017247-33	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(246)	2009-017384-42	Safety and efficacy of the addition of simvastatin to cetuximab in k-ras mutant advanced or metastatic colorectal cancer patients. A single-arm, multicenter, phase II study using a Simon two stage .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017384-42	Keine RCT
(247)	2009-017871-13	A multicenter phase II study to evaluate safety and efficacy of glutadon once weekly (GDO) in patients with metastatic colorectal cancer resistant or intolerable to approved chemo- and molecular-ta.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017871-13	Keine RCT
(248)	2010-019140-39	Intérêt d'un traitement par cyclines dans la prévention de la toxicité cutanée du Cétuximab lors de son association à un FOLFIRI intensifié chez des patients avec un cancer colorectal en première o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019140-39	Andere Vergleichsintervention
(249)	2010-019236-12	Ensayo clínico fase II de un solo brazo, multicéntrico y prospectivo para la validación de biomarcadores en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y/o metastásico con gen KRAS no mutado tratados.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019236-12	Keine RCT
(250)	2010-019805-41	Pharmacogenomics in optimizing the chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019805-41	Keine RCT
(251)	2010-019837-85	Étude de la toxicité cutanée du cétuximab (anti-Epidermal Growth Factor Receptor): recherche d'un lien entre la réponse inflammatoire cutanée et la réponse radiologique.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019837-85	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(252)	2010-019885-10	Non-randomized phase-IV-study to investigate the efficacy of FOLFIRI in combination with cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer inculding a regular dermal prophylaxis.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019885-10	Andere Patientenpopulation
(253)	2010-021943-41	Treatment optimization of cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer based on tumour uptake of 89Zr-labeled cetuximab assessed by PET. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021943-41	Keine RCT
(254)	2010-022983-11	A randomized, multicenter, open-label phase II study of RO5083945 in combination with FOLFIRI versus FOLFIRI plus cetuximab or FOLFIRI alone as second line treatment in patients with KRAS wild-type.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022983-11	Andere Vergleichsintervention
(255)	2010-023562-51	A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of Imprime PGG® in Combination with Cetuximab (Erbitux®) in Subjects with Recurrent or Progressive KRAS Wild Type Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023562-51	Andere Intervention
(256)	2010-023695-91	Sorafenib plus capecitabine activity assesment in patients with advanced pre-treated colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023695-91	Andere Intervention
(257)	2010-024490-39	A phase 2 study of panitumumab in patients with cetuximab-refractory metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024490-39	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(258)	2011-000765-12	Phase I/IIa study of immunization with frameshift peptides administered with Montanide ISA-51 VG in patients with advanced MSI-H colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000765-12	Keine RCT
(259)	2011-000840-70	INDUCTION CHEMOTHERAPY WITH FOLFOXIRI PLUS CETUXIMAB AND MAINTENANCE WITH CETUXIMAB OR BEVACIZUMAB THERAPY IN UNRESECTABLE KRAS WILD-TYPE METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000840-70	Andere Intervention
(260)	2011-001010-34	A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter phase II study to investigate the protectivity and efficacy of Metformin against steatosis in combination with FOLFIRI and Cetuximab in su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001010-34	Andere Patientenpopulation
(261)	2011-002080-21	Open-label phase 2 study of dacarbazine in patients with metastatic colorectal carcinoma based on expression of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002080-21	Keine RCT
(262)	2011-002384-16	A Phase II study of Axitinib as maintenance for patients with advanced colorectal carcinoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002384-16	Andere Intervention
(263)	2011-003217-41	Biomarker directed treatment in metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003217-41	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(264)	2011-003288-31	Open, randomized, multicenter phase II trial with cetuximab /5-FU/FA/irinotecan or cetuximab/5-FU/FA /irinotecan/oxaliplatin in ras wild type patients or with irinotecan/oxaliplatin/5-FU/FA with or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003288-31	Andere Vergleichsintervention
(265)	2011-004188-65	Potentially resectable metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS and BRAF: alternating chemotherapy plus cetuximab - A randomised phase II trial - Nordic 7.6. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004188-65	Andere Patientenpopulation
(266)	2011-005547-27	A PHASE II, MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF FOLFIRI + MEHD7945A VERSUS FOLFIRI + CETUXIMAB IN SECOND LINE IN PATIENTS WITH KRAS WILD-TYPE METASTATIC .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005547-27	Andere Vergleichsintervention
(267)	2011-005836-25	An open-label phase IIIb study of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005836-25	Keine RCT
(268)	2011-006280-21	Correlating the tumoral metabolic progression index measured by serial FDG PET-CT and apparent diffusion coefficient measured by MRI to patient‘s outcome in advance colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006280-21	Keine RCT
(269)	2012-000095-42	A double-blind, randomised, placebo controlled Phase III study of nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with colorectal cancer refractory to standard therap.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000095-42	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(270)	2012-000167-25	A multicentric randomized phase II study evaluating dual targeting of the EGFR using the combination of cetuximab and afatinib versus cetuximab alone in patients with chemotherapy refractory wtKRAS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000167-25	Andere Intervention
(271)	2012-000317-36	A Phase IIA Open Label, Adaptive, Randomized Clinical Trial of Dalotuzumab (MK-0646) Treatment in Combination with Irinotecan Versus Cetuximab and Irinotecan for Patients with Metastatic Rectal Can.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000317-36	Andere Vergleichsintervention
(272)	2012-000477-23	A randomized phase II study of FOLFORI plus or not CETUXIMAB in elderly advanced colorectal cancer patients.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000477-23	Anderer Publikationstyp
(273)	2012-000840-90	Randomized phase II study to explore the influence of BRAF and PIK3K status on the efficacy of FOLFIRI plus Bevacizumab or Cetuximab, as first line therapy of patients with KRAS wild-type metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000840-90	Andere Patientenpopulation
(274)	2012-001128-36	Integral care program with or without palliative chemotherapy in patients with advanced cancer: multicentre randomized clinical trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001128-36	Anderer Publikationstyp
(275)	2012-001307-20	Selection of Individualize Therapy in Metastatic Colon Cancer Patients According to the Genome Expression Profile in Tumor Samples.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001307-20	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(276)	2012-002128-33	Open-Label, Phase II Study of Trastuzumab in Combination with Lapatinib or Pertuzumab in Combination with Trastuzumab in Patients with HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer: the HERACLES Trial.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002128-33	Andere Intervention
(277)	2012-002138-35	A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002138-35	Andere Intervention
(278)	2012-002327-15	Phase II study with temozolomide and capecitabine for patients with refractory colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002327-15	Andere Intervention
(279)	2012-003338-17	Phase II study of temozolomide in metastatic colorectal cancer patients resistant to standard therapies and with O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter hypermethylation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003338-17	Keine RCT
(280)	2012-003638-18	Randomised Phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic CRC with either KRAS WT or G13D mutation. ICE CREAM: The Irinotecan Cetuximab Evaluation a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003638-18	Andere Vergleichsintervention
(281)	2012-005139-99	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005139-99	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(282)	2012-005249-19	Randomized Phase 2 study comparing pathological responses observed on colorectal cancer metastases resected after preoperative treatment combining cetuximab with FOLFOX or FOLFIRI in RAS and B-RAF .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005249-19	Andere Patientenpopulation
(283)	2012-005287-10	A Phase III Double-blinded, Placebo Controlled Study of Xilonix™ for Improving Survival in Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005287-10	Andere Intervention
(284)	2012-005655-16	Regorafenib Assessment in Refractory advanced Colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005655-16	Keine RCT
(285)	2013-000493-30	A prospective, multicentre, open-label, randomized, active-controlled, 3 parallel groups, phase 2 study to compare the efficacy and safety of masitinib in combination with FOLFIRI (irinotecan, 5-fl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000493-30	Andere Intervention
(286)	2013-001928-19	Multi-Line Therapy Trial in Unresectable Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. A GERCOR Randomized Open-label Phase III study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001928-19	Andere Intervention
(287)	2013-002023-41	Image guided treatment optimalization with cetuximab for patients with metastatic colorectal cancer: IMPACT - CRC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002023-41	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(288)	2013-002095-40	A RANDOMIZED PHASE 2 STUDY OF PF-05212384 PLUS IRINOTECAN VERSUS CETUXIMAB PLUS IRINOTECAN IN PATIENTS WITH KRAS AND NRAS WILD TYPE METASTATIC COLORECTAL CANCER. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002095-40	Andere Vergleichsintervention
(289)	2013-002347-28	Phase II interventional trial for the assessment of histological responses in all resected colorectal cancer liver metastases after preoperative cetuximab-based chemotherapy.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002347-28	Keine RCT
(290)	2014-000845-64	A multicentre randomised phase II study of aflibercept plus chemotherapy in patients with colorectal liver-only metastases deemed to be inoperable or unsuitable for upfront liver resection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000845-64	Anderer Publikationstyp
(291)	2014-001126-15	A phase II single-arm study of cetuximab plus irinotecan as rechallenge 3rd-line treatment of kras, nras and braf wild-type irinotecan-pretreated metastatic colorectal cancer patients progressing.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001126-15	Andere Patientenpopulation
(292)	2014-001422-16	An open label, non-randomized, phase two trial in metastatic colorectal cancer (mCRC) with the combination of mFOLFIRI plus Aflibercept as first treatment: MINOAS trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001422-16	Keine RCT
(293)	2014-002460-33	ANTI MEK THERAPY WITH REFAMETINIB TO PREVENT RESISTANCE TO EGFR-TARGETED TREATMENT IN METASTATIC COLORECTAL CANCERS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002460-33	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(294)	2014-002826-11	A phase Ib/II multi-center, open label, dose escalation study of WNT974, LGX818 and cetuximab in patients with BRAFV600-mutant metastatic colorectal cancer harboring Wnt pathway mutations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002826-11	Keine RCT
(295)	2014-003787-21	Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with metastatic colorectal cancer (RAS wild-type) responding to first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003787-21	Anderer Publikationstyp
(296)	2014-004299-41	ERbitux MEtastatic colorectal cancer Strategy Study: A phase III randomized two arm study with FOLFIRI + Cetuximab until disease progression compared to FOLFIRI + Cetuximab for 8 cycles followed by.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004299-41	Andere Patientenpopulation
(297)	2014-004473-16	Prospective study investigating efficacy of lanreotide on decrease of chemotherapy induced diarrhoea (CID) in patiens with colorectal carcinoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004473-16	Keine RCT
(298)	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Keine RCT
(299)	2015-000896-28	A Phase 2a Randomized, Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of BAX69 in Combination with 5-FU/Leucovorin or Panitumumab versus Standard of Care in Subjects with Metasta.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000896-28	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(300)	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Andere Intervention
(301)	2015-003656-40	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003656-40	Andere Intervention
(302)	2015-004849-11	Randomised study to investigate FOLFOXIRI plus cetuximab or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer (FIRE-4.5). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004849-11	Andere Patientenpopulation
(303)	2015-005805-35	A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) /Irino.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35	Andere Vergleichsintervention
(304)	2016-000202-11	A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000202-11	Andere Intervention
(305)	2016-001493-15	A randomized phase II study comparing treatment intensification with hepatic arterial infusion chemotherapy plus systemic chemotherapy to systemic chemotherapy alone in patients with liver-only col.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001493-15	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(306)	2016-002001-19	A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19	Andere Intervention
(307)	2016-002222-37	A randomized phase II study between regorafenib and continuing biologic treatment to multi treated patients with colorectal cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002222-37	Andere Intervention
(308)	2016-002349-50	Phase I/II study with galunisertib (LY2157299) combined with capecitabine in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and an activated TGF-β signature. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002349-50	Andere Intervention
(309)	2016-003644-37	Single-arm phase II study of panitumumab rechallenge in combination with oxaliplatin or irinotecan-based chemotherapy in patients with RAS wild type advanced colorectal cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003644-37	Keine RCT
(310)	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15	Andere Intervention
(311)	2016-004575-49	MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF AVELUMAB VERSUS STANDARD 2nd LINE TREATMENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER WITH MICROS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(312)	2016-005241-23	Lonsurf - RII Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005241-23	Andere Intervention
(313)	2017-000241-49	A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49	Andere Intervention
(314)	2017-000257-39	A Phase II, Open-label, Multicenter Study of PM060184 in Patients with Advanced Colorectal Cancer after Standard Treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000257-39	Keine RCT
(315)	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Keine RCT
(316)	2017-004162-99	RAMTAS A Phase IIb study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004162-99	Andere Intervention
(317)	2017-005076-26	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005076-26	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(318)	2018-000040-26	A Phase 3b Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26	Andere Intervention
(319)	2018-001096-20	Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment refractory metastatic colorectal microsatellite stable cancer – A proof of concept, open label non-randomized Phase IIa study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001096-20	Keine RCT
(320)	2018-002010-12	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12	Andere Patientenpopulation
(321)	2018-002250-79	iSCORE: Immunotherapy Sequencing in COlon and REctal Cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002250-79	Keine RCT
(322)	2018-004231-72	Randomized study of the detection of RAS / BRAF mutations by BEAMing technology in advance of the radiological diagnosis of progression in patients with metastatic colorectal cancer RAS / BRAF WT a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004231-72	Andere Patientenpopulation
(323)	2019-002115-26	Cetuximab as salvage therapy in patients with neo wild-type RAS/RAF metastatic colorectal cancer. A Proof-of-concept study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002115-26	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(324)	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	Andere Intervention
ICTRP			
(325)	ACTRN12612000901808	Randomised Phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with either KRAS WT or G13D mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000901808	Andere Vergleichsintervention
(326)	ACTRN12615000770561	Evaluation of RAS mutations in cell free deoxyribonucleic acid (cfDNA) in response to cetuximab anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000770561	Keine RCT
(327)	ChiCTR1800019831	Clinical study for cetuximab combined with capecitabine maintenance therapy after first-line cetuximab combined with FOLFIRI/mFOLFOX6 chemotherapy for RAS wild-type advanced left colorectal cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019831	Andere Intervention
(328)	ChiCTR1900026360	FOLFIRI plus cetuximab as first-line therapy followed by cetuximab maintenance therapy in patients with RAS and BRAF wild-type unresectable metastatic colorectal cancer: a single institute study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026360	Andere Patientenpopulation
(329)	ChiCTR1900026961	An Exploratory Study for the Efficacy and Safety of Cetuximab in Combination with Irinotecan Re-challenge Versus Regorafenib in the Third-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026961	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(330)	ChiCTR1900027610	An Umbrella Study to Explore Precision Treatment of Colorectal Cancer Based on Molecular Typing. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027610	Keine RCT
(331)	ChiCTR-ONC-13004323	A single arm trial of cetuximab, FOLFIRI combined with NK as the second line region in metastatic K-ras positive colorectal cancer: the XQZL001 study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-13004323	Keine RCT
(332)	CTRI/2009/091/000032	This is an open - label, non-randomised, multicenter phase II study evaluating FOLFIRI plus cetuximab or FOLFOX plus cetuximab as first-line therapy of patients with KRAS wild type metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000032	Andere Patientenpopulation
(333)	CTRI/2010/091/000161	An observational study to evaluate the safety and efficacy of FOLFIRI / FOLFOX plus Cetuximab as first-line therapy in patients with KRAS wild-type metastatic Colorectal cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000161	Keine RCT
(334)	DRKS00003672	An Open-label, Randomized, Controlled, Multicenter, Phase I/II Trial Investigating 2 EMD 525797 Doses in Combination With Cetuximab and Irinotecan Versus Cetuximab and Irinotecan Alone, as Second-line Treatment for Subjects With K-ras Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003672	Andere Vergleichsintervention
(335)	DRKS00010758	Open, Randomized, Multicenter Phase II Trial With Cetuximab /5-FU/FA/Irinotecan or Cetuximab/5-FU/FA /Irinotecan/Oxaliplatin in K-ras/B-raf Wild Type Patients or With Irinotecan/Oxaliplatin/5-FU/FA With or Without Bevacizumab in K-ras Mutant Patients as Neoadjuvant Treatment in Patients With Non- Resectable Colorectal Liver Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010758	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(336)	DRKS00011856	Interdisciplinary patient-centred care with quality control within palliative therapy of colorectal carcinoma (IVOPAK II) A Treatment path based on the Guidelines - Personalized therapy of colorectal cancer (CRC) with region-wide controll supply -. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011856	Keine RCT
(337)	EUCTR2004-000137-11-HU	Open, randomized, controlled, multicenter phase III study comparing 5-FU/FA plus irinotecan plus cetuximab versus 5-FU/FA plus irinotecan as first-line treatment for epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer. - CRYSTAL. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000137-11-HU	Andere Patientenpopulation
(338)	EUCTR2004-000649-39-SE	A randomized, controlled, multicenter, phase I/II study of cetuximab plus irinotecan investigating the pharmacodynamics, genomics and -genetics as well as the safety and efficacy of a dose escalation schedule of cetuximab compared with the standard fixed dosing regimen in patients with irinotecan-resistant EGFR expressing metastatic colorectal cancer. - EVEREST. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000649-39-SE	Andere Vergleichsintervention
(339)	EUCTR2004-002391-42-AT	A randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of FOLFOX6 + Cetuximab versus FOLFIRI + Cetuximab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002391-42-AT	Andere Patientenpopulation
(340)	EUCTR2004-004072-37-IT	CETUXIMAB AND FOLFIRI AS FIRST-LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC GASTRIC CANCER. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004072-37-IT	Andere Patientenpopulation
(341)	EUCTR2005-004917-13-DE	Neoadjuvante Radio-Chemotherapie mit 5-FU/Irinotecan und Cetuximab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Rektumkarzinom - REIF. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004917-13-DE	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(342)	EUCTR2005-006205-28-IT	Role of Erbitux plus a combination of CPT-11/5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in patients with colorectal liver metastases - Cetuximab plus triplet. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006205-28-IT	Keine RCT
(343)	EUCTR2006-000182-10-DK	A phase II trial with cetuximab, bevacizumab and irinotecan for patients with malignant glioblastomas and progression after radiation therapy and temozolamid - CBI-GBM. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000182-10-DK	Andere Patientenpopulation
(344)	EUCTR2006-000208-17-DE	An open-label, non-randomized phase II trial of cetuximab in combination with irinotecan and 5-FU/FA for patients with metastatic gastric cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000208-17-DE	Andere Patientenpopulation
(345)	EUCTR2006-001961-40-DK	Phase II study of therapy with Cetuximab and Irinotecan every second week to Irinotecan resistant patients with metastatic colorectal cancer-effect and biological markers. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001961-40-DK	Keine RCT
(346)	EUCTR2006-001989-16-AT	Phase II study of Oxaliplatin / Irinotecan / Cetuximab as first line therapy in locally advanced or metastatic gastric cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001989-16-AT	Andere Patientenpopulation
(347)	EUCTR2006-004030-32-AT	A study with two treatment arms to assess the efficacy of FOLFIRI (chemotherapy regimen with folinic acid, fluorouracil and irinotecan) in combinations with one specific antibody (cetuximab vs. bevacizumab) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004030-32-AT	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(348)	EUCTR2006-004030-32-DE	Randomisierte Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab vs. Bevacizumab in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms English translation: Randomised study for efficiency of FOLFIRI in combination with Cetuximab vs. Bevacizumab in first-line-therapy of metastatic colorectal cancer - FIRE-3. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004030-32-DE	Andere Patientenpopulation
(349)	EUCTR2006-004065-34-DE	Open labeled, multicenter phase I / II study evaluating the dose escalation/ safety of Cetuximab and Oxaliplatin/ 5-FU/FA/ Irinotecan as first-line treatment of metastatic colorectal cancer - COFI06. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004065-34-DE	Andere Patientenpopulation
(350)	EUCTR2006-004849-42-IT	Cetuximab + Irinotecano vs chemoterapia standard nel carcinoma colo-rettale avanzato pretrattato non resecabile esprimente EGFR - ND. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004849-42-IT	Anderer Publikationstyp
(351)	EUCTR2006-004991-10-GR	A triplet combination with Irinotecan (CPT-11) plus Oxaliplatin (L-OHP), continuous infusion 5-fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV) (FOLFOXIRI) plus Cetuximab (C-225) as first line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC) : A pilot phase II trial. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004991-10-GR	Keine RCT
(352)	EUCTR2007-000357-54-FR	Chemotherapy of first line „reinforced“ for cancers of the colonist and the rectum with hepatic and/or pulmonary metastases potentially résécables: Strong association FOLFIRI and ERBITUX - ERBIFORT. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000357-54-FR	Keine RCT
(353)	EUCTR2007-001116-22-DE	A Phase II/III Study of MK-0646 Treatment in Combination with Cetuximab and Irinotecan for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001116-22-DE	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(354)	EUCTR2007-002053-24-GB	A phase II study evaluating the use of concurrent cetuximab, irinotecan, oxaliplatin and UFT in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer - e-SCOUT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002053-24-GB	Andere Patientenpopulation
(355)	EUCTR2007-004053-28-IT	Combined chemio-radioterapy regimen of 5-FU plus irinotecan followed by chemotherapy for the treatment of colorectal cancer with resectable metastases at diagnosis - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004053-28-IT	Keine RCT
(356)	EUCTR2007-004232-22-DK	Phase II study with cetuximab, irinotecan and sunitinib (CIS) for patients with treatment resistant colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004232-22-DK	Andere Intervention
(357)	EUCTR2007-005690-59-BE	A Dose-Escalation, Randomized Phase I/II trial of Zalutumumab - a Human Monoclonal Anti-EGF receptor Antibody - With or Without Irinotecan chemotherapy in Cetuximab refractory Colorectal Cancer patients Who Have Failed Standard Chemotherapy and Progressed During or Within 6 months of Stopping Cetuximab-Based Therapy. - Zalutumumab with or without Irinotecan Chemotherapy in Cetuximab-Refractory Colorectal Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005690-59-BE	Andere Intervention
(358)	EUCTR2007-006254-26-IT	Open-label randomized, parallel group, phase III, multicenter trial comparing two different sequences of therapy (irinotecan/cetuximab followed by fluorouracil/leucovorin with oxaliplatin (FOLFOX-4) vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab) in metastatic colorectal patients treated with fluorouracil/leucovorin with irinotecan (FOLFIRI)/bevacizumab as first line chemotherapy - COMETS [COlorectal Metastatic Two Sequences]. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006254-26-IT	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(359)	EUCTR2007-006701-25-GB	EXCITE: Erbitux, Xeloda, Campto, Irradiation Then Excision for locally advanced rectal cancer. (North West Clinical Oncology Group-04 on behalf of the NCRI rectal cancer subgroup) - EXCITE. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006701-25-GB	Keine RCT
(360)	EUCTR2008-001062-93-IT	Perioperative treatment with COI-E (capecitabine, oxaliplatin, irinotecan and cetuximab) of liver metastasis of colorectal carcinoma potentially resectable although at high risk of recurrences - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001062-93-IT	Keine RCT
(361)	EUCTR2008-001499-55-FI	Treatment Monitoring of Advanced Colorectal cancer with 18F-FDG PET/CT. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001499-55-FI	Anderer Publikationstyp
(362)	EUCTR2008-003160-19-IT	CETUXIMAB PLUS IRINOTECAN IN PREVIOUSLY TREATED METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS SELECTED ON THE BASIS OF KRAS MUTATION AND EGFR INTRON 1 CA TANDEM REPEATS: PHASE II PROSPECTIVE STUDY AND RETROSPECTIVE ANALYSES OF NEW POTENTIAL MOLECULAR PREDICTORS OF OUTCOME - RAS&RASH. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003160-19-IT	Keine RCT
(363)	EUCTR2008-004904-29-IT	PREDICTIVE MARKERS OF THE EFFICACY IN METASTATIC COLORECTAL TUMOR TREATED WITH CETUXIMAB - PHASE 2 STUDY - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004904-29-IT	Keine RCT
(364)	EUCTR2008-006168-12-DK	Phase II trial with Cetuximab and Irinotecan (CetIri) for patients with platinum resistant esofagus- or gastric cancer - CetIri. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006168-12-DK	Andere Patientenpopulation
(365)	EUCTR2008-007524-25-IT	Predictive factors for the optimization of cetuximab in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. an italian randomised trial - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007524-25-IT	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(366)	EUCTR2008-008282-36-PT	Randomized, open-label phase II study evaluating the safety and efficacy of Cetuximab plus modified FOLFOX - 6 versus modified FOLFOX - 6 alone as 2nd line therapy after progression on the 1st line treatment with Cetuximab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer KRAS wild-type – TAGUS Study - TAGUS Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008282-36-PT	Andere Intervention
(367)	EUCTR2008-008323-15-GB	FOCUS 3 A study to determine the feasibility of molecular selection of therapy using KRAS, BRAF and topo-1 in patients with metastatic or locally advanced colorectal cancer. - FOCUS 3-Feasibility of molecular selection using KRAS, BRAF and topo-1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008323-15-GB	Andere Patientenpopulation
(368)	EUCTR2009-009992-36-BE	A two arm phase II study of FOLFIRI in combination with standard or escalating dose of cetuximab as first line treatment of K-Ras wild type metastatic colorectal cancer: Everest 2 - Everest 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009992-36-BE	Andere Patientenpopulation
(369)	EUCTR2009-012040-16-DE	EMD 525797 in combination with Cetuximab and Irinotecan in k-ras Wildtype Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012040-16-DE	Andere Intervention
(370)	EUCTR2009-012813-22-FR	Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant le meilleur protocole de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée choisie selon le statut KRAS dans les métastases hépatiques initialement non résécables des cancers colorectaux métastatiques (CCRM). - METHEP 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012813-22-FR	Anderer Publikationstyp
(371)	EUCTR2009-012942-22-FR	Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine associée au cétuximab ou au bévacizumab, chez des patients kras sauvage, atteints d'un cancer colorectal métastatique, en progression après une 1ere ligne de traitement avec bévacizumab. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012942-22-FR	Anderer Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(372)	EUCTR2009-014040-11-DE	Evaluation of a combined anticancer treatment consisting of pre- and postoperative intravenous polychemotherapy, extensive tumor surgery and heated intraabdominal chemotherapy in patients with peritoneal spread of colonic cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014040-11-DE	Keine RCT
(373)	EUCTR2009-014041-81-IT	Optimal strategy in K-ras wild type metastatic colorectal cancer patients: cetuximab plus FOLFIRI followed by FOLFOX+/- cetuximab (GOIM multicenter program) - 2906. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014041-81-IT	Keine RCT
(374)	EUCTR2009-014407-31-DK	Randomiseret fase II forsøg med irinotecan, cetuximab og everolimus (ICE) sammenlignet med capecitabin og oxaliplatin (CapOx) til patienter med gemcitabin resistent pancreascancer. - ICE. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014407-31-DK	Andere Patientenpopulation
(375)	EUCTR2009-014728-44-DE	A clinical trial to compare tolerabilty and efficiacy (how well the drug works) of following treatments: Blocking liver arteries (chemoembolisation) by beads loaded with irinotecan (chemotherapeutic) and intravenous administration of cetuximab (chemotherapeutic) compared to administration of intravenous cetuximab and irinotecan in patients with k-ras (gene) wild-type tumors. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014728-44-DE	Andere Vergleichsintervention
(376)	EUCTR2009-015952-11-DK	Phase Fase II examination of irinotecan, cetuximab and everolimus for patients resistente to chemoptherapy with metastatic colorectal cancer and KRAS mutation or with KRAS wildtype after progression on therapy with irinotecan og cetuximab – effect and biological markers. - ICE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015952-11-DK	Andere Intervention
(377)	EUCTR2009-017384-42-NL	Safety and efficacy of the addition of simvastatin to cetuximab in k-ras mutant advanced or metastatic colorectal cancer patients. A single-arm, multicenter, phase II study using a Simon two stage design. - RASTAT-C. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017384-42-NL	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(378)	EUCTR2009-017871-13-PL	A multicenter phase II study to evaluate safety and efficacy of glutadon once weekly (GDO) in patients with metastatic colorectal cancer resistant or intolerable to approved chemo- and molecular-targeted therapies. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017871-13-PL	Keine RCT
(379)	EUCTR2010-019140-39-FR	Intérêt d'un traitement par cyclines dans la prévention de la toxicité cutanée du Cétuximab lors de son association à un FOLFIRI intensifié chez des patients avec un cancer colorectal en première ou deuxième ligne métastatique. Etude ouverte, multicentrique, randomisée, de phase III. - SKINUX. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019140-39-FR	Andere Vergleichsintervention
(380)	EUCTR2010-019236-12-ES	Ensayo clínico fase II de un solo brazo, multicéntrico y prospectivo para la validación de biomarcadores en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y/o metastásico con gen KRAS no mutado tratados con quimioterapia más cetuximab bisemanal como terapia de primera línea. - POSIBA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019236-12-ES	Keine RCT
(381)	EUCTR2010-019805-41-IT	Pharmacogenomics in optimizing the chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma - AOBS-FOBERL-COBIOMAR. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019805-41-IT	Keine RCT
(382)	EUCTR2010-019885-10-DE	The purpose of this interventional study is to assess the progression free survival (one year) of patients with treatment of FOLFIRI and cetuximab, combined with an optional dermal prophylaxis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019885-10-DE	Andere Patientenpopulation
(383)	EUCTR2010-022983-11-GB	A Study of RO5083945 in Combination With FOLFIRI Versus FOLFIRI Plus Cetuximab or FOLFIRI Alone as Second Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022983-11-GB	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(384)	EUCTR2011-000840-70-IT	Study of the effectiveness of a treatment that involves the combination chemotherapy regimen of 5-fluorouracil+Oxaliplatin+irinotecan (Folfoxiri)to a biologic antineoplatic target therapy Erbitux on the end result from treatment with Erbitux or another biologic agent bevacizumab in the patients unresectable that showing the expression of wild-type KRAS oncogene. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000840-70-IT	Andere Intervention
(385)	EUCTR2011-001010-34-AT	A randomized, placebo-controlled, double-blind phase II study evaluating if Glucophage can avoid Liver injury due to Chemotherapy Associated Steatosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001010-34-AT	Andere Patientenpopulation
(386)	EUCTR2011-002080-21-IT	DETECT-01 DETICENE EVALUATION FOR COLORECTAL CANCER THERAPY. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002080-21-IT	Keine RCT
(387)	EUCTR2011-003217-41-AT	Therapy for metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003217-41-AT	Keine RCT
(388)	EUCTR2011-003288-31-DE	Cetuximab/FOLFIRI with or without oxaliplatin and FOLFOXIRI with or without bevacizumab in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003288-31-DE	Andere Vergleichsintervention
(389)	EUCTR2011-004188-65-DK	FOLFIRI + Erbitux versus alternating FOLFIRI + Erbitux/FOLFOX + Erbitux to patients with RAS wild type metastatic colorectalcancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004188-65-DK	Andere Patientenpopulation
(390)	EUCTR2011-004188-65-SE	Alternating chemotherapy plus cetuximab to allow resection of metastases from a colorectal cancer that is wild-type KRAS and BRAF - a randomised phase II trial - Nordic 7.6. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004188-65-SE	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(391)	EUCTR2012-000317-36-ES	Phase IIa trial of MK0646 Tx in combo w/ Irinotecan vs Cetuximab and Irinotecan for mRC patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000317-36-ES	Andere Vergleichsintervention
(392)	EUCTR2012-000477-23-IT	A randomized phase II study of FOLFORI plus or not CETUXIMAB in elderly advanced colorectal cancer patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000477-23-IT	Anderer Publikationstyp
(393)	EUCTR2012-000840-90-ES	Clinical study to explore the influence of BRAF and PIK3K status on the efficacy of FOLFIRI plus Bevacizumab or Cetuximab, as therapy of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal carcinoma and < 3 circulating tumor cells. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000840-90-ES	Andere Patientenpopulation
(394)	EUCTR2012-001128-36-ES	Palliative care with or without palliative chemotherapy: clinical trial. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001128-36-ES	Anderer Publikationstyp
(395)	EUCTR2012-001307-20-ES	Individual Therapy by Gene Expression for Colon Cancer Patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001307-20-ES	Keine RCT
(396)	EUCTR2012-005139-99-FR	Treatment after Irinotecan-based frontline therapy: Maintenance with Erbitux. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005139-99-FR	Keine RCT
(397)	EUCTR2012-005249-19-BE	Randomized Phase 2 study comparing pathological responses observed on colorectal cancer metastases resected after preoperative treatment combining cetuximab with FOLFOX or FOLFIRI in RAS and B-RAF WT tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005249-19-BE	Andere Patientenpopulation
(398)	EUCTR2013-001928-19-FR	Multi-Line Therapy Trial in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001928-19-FR	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(399)	EUCTR2013-002347-28-ES	Clinical trial in patients with metastatic colorectal Cancer to evaluate the response of removable liver metastases after treatment with Cetuximab (Erbitux). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002347-28-ES	Keine RCT
(400)	EUCTR2014-000845-64-GB	A multicentre randomised phase II study of aflibercept plus chemotherapy in patients with colorectal liver-only metastases deemed to be inoperable or unsuitable for upfront liver resection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000845-64-GB	Anderer Publikationstyp
(401)	EUCTR2014-001126-15-IT	study to investigate cetuximab plus irinotecan as rechallenge 3rd-line treatment of kras, nras and braf wild-type irinotecan-pretreated metastatic colorectal cancer patients progressing after an initial response to a 1st-line cetuximab-containing therapy and a standard 2nd-line. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001126-15-IT	Andere Patientenpopulation
(402)	EUCTR2014-003787-21-DE	Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with metastatic colorectal cancer (RAS wild-type) responding to first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003787-21-DE	Anderer Publikationstyp
(403)	EUCTR2014-004299-41-IT	Evaluation of the standard therapy with FOLFIRI + Cetuximab until disease progression compared to FOLFIRI + Cetuximab for 8 cycles followed by Cetuximbab until disease progression in first line treatment of patients with RAS and BRAF wild type metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004299-41-IT	Andere Patientenpopulation
(404)	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(405)	EUCTR2015-004849-11-DE	Randomised study to investigate FOLFOXIRI plus Cetuximab or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer (FIRE 4.5). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004849-11-DE	Andere Patientenpopulation
(406)	EUCTR2015-005805-35-GB	Binimetinib, Encorafenib, And Cetuximab Combined to Treat BRAF-mutant ColoRectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005805-35-GB	Andere Vergleichsintervention
(407)	EUCTR2016-004575-49-FR	A multicenter randomized phase 2 study to compare the efficacy and safety of avelumab versus standard second line treatment, in patients with metastatic colorectal cancer (MMR) after first line treatment progression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR	Andere Intervention
(408)	EUCTR2018-001096-20-BE	Traitments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001096-20-BE	Keine RCT
(409)	EUCTR2018-002010-12-DE	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS wild-type colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE	Andere Patientenpopulation
(410)	EUCTR2018-002250-79-GB	iSCORE: Immunotherapy Sequencing in COlon and REctal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002250-79-GB	Keine RCT
(411)	EUCTR2018-004231-72-ES	Randomized study of the detection of mutations by BEAMing technology in advance of the radiological diagnosis of progression in patients with metastatic colorectal cancer and primary tumor in the left colon / rectum. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004231-72-ES	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(412)	IRCT201711082131 5N10	An equivalency clinical trial to determine the efficacy and safety between Cetuximab (produced by CinnaGen) compared with Erbitux® in RAS wild-type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017110821315N10	Andere Patientenpopulation
(413)	ISRCTN22944367	A prospective randomised open label trial of oxaliplatin/fluoropyrimidine versus oxaliplatin/fluoropyrimidine plus cetuximab pre- and post-operatively in patients with resectable colorectal liver metastasis requiring chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22944367	Andere Intervention
(414)	ISRCTN53770195	Efficacy of intraperitoneal immunotherapy with the trifunctional antibody catumaxomab in addition to systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal or gastric cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53770195	Keine RCT
(415)	ISRCTN75334801	In vivo response monitoring of treatment with the epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody cetuximab in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75334801	Keine RCT
(416)	ISRCTN86285819	EXCITE: Erbitux, Xeloda, Campto, Irradiation Then Excision for locally advanced rectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN86285819	Andere Intervention
(417)	JPRN-JapicCTI-050195	A multi-center, open label, non-randomized, phase II study to assess the activity and safety of cetuximab plus irinotecan in subjects with EGFR-detectable metastatic colorectal carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-050195	Keine RCT
(418)	JPRN-JapicCTI-132330	A Study Of PF-05212384 plus Irinotecan Vs Cetuximab Plus Irinotecan In Patients With KRAS and NRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132330	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(419)	JPRN-jRCTs021180014	T-CORE1201 Phase II trial of bi-weekly cetuximab plus mFOLFOX6 or cetuximab plus mFOLFIRI for unresectable advanced or recurrent KRAS wild type colorectal cancer and exploratory research of biomarker predicting effect of the treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180014	Keine RCT
(420)	JPRN-jRCTs061180022	A randomized phase II study of FOLFOXIRI plus cetuximab versus FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients with RAS wild-type tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180022	Andere Intervention
(421)	JPRN-UMIN000001668	Phase II trial of cetuximab plus irinotecan for FOLFOX and FOLFIRI-refractory patients with EGFR-positive advanced and/or metastatic colorectal cancer, evaluation of the safety and efficacy based on KRAS mutation status (T-CORE0801). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001668	Keine RCT
(422)	JPRN-UMIN000001838	Phase II study of cetuximab plus irinotecan for unresectable colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001838	Keine RCT
(423)	JPRN-UMIN000001951	Phase II study of biweekly cetuximab plus irinotecan for unresectable colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001951	Keine RCT
(424)	JPRN-UMIN000001963	Phase II clinical trial of the third-line Cetuximab and irinotecan or Cetuximab therapy for patients with KRAS wild type unresectable/recurrent colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001963	Andere Vergleichsintervention
(425)	JPRN-UMIN000002094	Multicenter PhaseII study of Combination FOLFIRI with Erbitux in advanced/metastatic colorectal cancer: EGFR positive and KRAS wild type. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002094	Keine RCT
(426)	JPRN-UMIN000002165	Cetuximab biomarker study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002165	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(427)	JPRN-UMIN000002475	Phase II study of combination therapy with S-1 plus cetuximab in patients with EGFR positive KRAS wild type unresectable colorectal cancer, who had previously received on irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidine(KSCC0901). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002475	Keine RCT
(428)	JPRN-UMIN000002602	Phase I/II trial of combination chemotherapy using TS-1, CPT-11 and cetuximab with radiation in locally advanced rectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002602	Andere Intervention
(429)	JPRN-UMIN000002695	Randomized phase II study of CPT-11 plus TS-1 plus Cetuximab for advanced and/or recurrent colon cancer which are oxaliplatin-resistant and KRAS wild type. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002695	Andere Intervention
(430)	JPRN-UMIN000002761	Phase II trial of irinotecan with biweekly cetuximab in unresectable advanced and/or metastatic colorectal cancer, evaluation of the safety and efficacy based on EGFR positive and KRAS wild type.(i-BEX trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002761	Keine RCT
(431)	JPRN-UMIN000003288	Phase I/II study of Cetuximab combined with S-1 and irrinotecan (CeIRIS) in KRAS wild type metastatic colorectal cancer patients refractory to treatment with oxaliplatin and fluoropyrimidine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003288	Andere Intervention
(432)	JPRN-UMIN000003483	Phase II study of biweekly cetuximab and irinotecan for unresectable advanced/recurrent colorectal cancer. Phoenix study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003483	Keine RCT
(433)	JPRN-UMIN000003703	Phase I trial of Cetuximab combined with S-1 and irrinotecan in advanced colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003703	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(434)	JPRN-UMIN000004011	Multicenter Phase II sequential study of S-1/Oxaliplatin (SOX) and Bevacizumab as first line therapy followed by S-1/Irinotecan (IRIS) and Cetuximab as second line in patients with metastatic colorectal cancer. : A SOBIC study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004011	Keine RCT
(435)	JPRN-UMIN000004298	Developing molecular markers to select the anti-cancer therapies in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004298	Keine RCT
(436)	JPRN-UMIN000004403	A phase I/II study of Cetuximab combined with irinotecan and S-1 as first line therapy in metastatic colorectal cancer patients with KRAS wild type. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004403	Andere Patientenpopulation
(437)	JPRN-UMIN000004507	Pharmacogenomic analysis for Phase II clinical trial of the third-line Cetuximab and irinotecan or Cetuximab therapy for patients with KRAS wild type unresectable/recurrent colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004507	Keine RCT
(438)	JPRN-UMIN000004580	Study of Cetuximab + Irinotecan + S-1 as first line therapy in metastatic colorectal cancer with KRAS wild type. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004580	Andere Patientenpopulation
(439)	JPRN-UMIN000004694	Conversion therapy of Cetuximab plus FOLFIRI followed by Bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with liver metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004694	Keine RCT
(440)	JPRN-UMIN000004882	Multicenter Phase II trial of Irinotecan plus S-1 with cetuximab (IRIS/Cet) in patients with EGFR positive and KRAS wild type of advanced/metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004882	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(441)	JPRN-UMIN000005381	Neoaduvant chemotherapy woth FOLFOXIRI and anti-EGFR monoclonal antibody for colorectal cancer with liver metastasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005381	Keine RCT
(442)	JPRN-UMIN000006059	s-1/cpt-11/cetuximab combination therapy in patients with advanced colorectal kras wild cancer: phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006059	Andere Intervention
(443)	JPRN-UMIN000006528	Multicenter phase II study of adding bi-weekly cetuximab to oral S-1 therapy in advanced colorectal cancer who have failed prior oxaliplatin and irinotecan-based therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006528	Andere Intervention
(444)	JPRN-UMIN000006643	WJOG6510G : Randomized phase II study of panitumumab + irinotecan versus cetuximab + irinotecan in Patients Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer Following Treatment with Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006643	Andere Vergleichsintervention
(445)	JPRN-UMIN000006793	Multicenter phase II study of combination chemotherapy with IRIS and Cetuximab as second line therapy in patient with colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006793	Andere Intervention
(446)	JPRN-UMIN000006819	Multicenter Phase II Study of FOLFIRI and biweekly Cetuximab combination chemotherapy as First Line Therapy in Patients with Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. (FIRBIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006819	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(447)	JPRN-UMIN000006823	Phase II study of S-1 plus irinotecan combined with biweekly cetuximab as 2nd-line chemotherapy in patients with wild type KRAS unresectable colorectal cancer, who had previously received oxaliplatin-based chemoterapy without CV port. (FUTURE 1103 STUDY). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006823	Andere Intervention
(448)	JPRN-UMIN000006899	Randomized phase II study of biweekly cetuximab versus panitumumab in patients not combination of irinotecan wild-type KRAS metastatic colorectal cancer following treatment with fluoropyrimidine and oxaliplatin chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006899	Andere Intervention
(449)	JPRN-UMIN000007117	Gunma study - Oxaliplatin-based chemotherapy and Avastin following Irinotecan-based chemotherapy with Erbitux in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007117	Keine RCT
(450)	JPRN-UMIN000007372	PhaseII study of Combination FOLFIRI with Cetuximab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer previously received oxaliplatin-based chemoterapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007372	Keine RCT
(451)	JPRN-UMIN000008298	Phase II trial of bi-weekly cetuximab plus mFOLFOX6 or cetuximab plus mFOLFIRI for unresectable advanced or recurrent KRAS wild type colorectal cancer (T-CORE1201). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008298	Andere Vergleichsintervention
(452)	JPRN-UMIN000008377	Phase II clinical trial of Cetuximab with Fluorouracil therapy for patients refractory or intolerable to Oxaliplatin and Irinotecan with KRAS wild-type unresectable/recurrent colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008377	Keine RCT
(453)	JPRN-UMIN000008786	WJOG6510GTR: Study of genetic biomarkers to predict efficacy in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer receiving Panitumumab + Irinotecan or Cetuximab + Irinotecan. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008786	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(454)	JPRN-UMIN000008850	Randomized Phase II Study of BSC vs Cetuximab vs Irinotecan and Cetuximab in Patients with KRAS codon G13D mutant Metastatic Colorectal Cancer (G13 study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008850	Andere Vergleichsintervention
(455)	JPRN-UMIN000009144	Phase I/II study of XELOXIRI(CPT-11,L-OHP, capecitabine) with Cetuximab in patients with kras wild type-unresectable advanced/metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009144	Andere Intervention
(456)	JPRN-UMIN000009630	Feasibility study of Pre-operative FOLFIRI3 plus cetuximab for KRAS wild type resectable advanced colorectal cancer (mCRC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009630	Keine RCT
(457)	JPRN-UMIN000009698	Phase II crinical trial of cetuximab rechallenge with KRAS wild-type unresectable/recurrent colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009698	Keine RCT
(458)	JPRN-UMIN000010319	Phase II study of TS-1+Irinotecan+Bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoronated pyrimidine, oxaliplatin, and cetuximab therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010319	Andere Intervention
(459)	JPRN-UMIN000010535	Multicenter Phase II study of rechallenge Cetuximab plus Irinotecan in heavily pretreated Wild type KRAS metastatic Colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010535	Keine RCT
(460)	JPRN-UMIN000010638	Phase II study of cetuximab rechallenge in the third-line therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010638	Keine RCT
(461)	JPRN-UMIN000010639	Phase I study of TS-1+irinotecan+cetuximab as the first-line therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010639	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(462)	JPRN-UMIN000011294	Randomized Phase II Study of Regorafenib followed by Cetuximab versus Reverse SequenCe for Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated with Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan (REVERECE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011294	Andere Intervention
(463)	JPRN-UMIN000011362	Phase II study of biweekly cetuximab+irinotecan therapy for unresectable colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011362	Keine RCT
(464)	JPRN-UMIN000011363	Phase IIstudy of biweekly FOLFIRI+cetuximab treatment for unresectable KRAS-wild type colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011363	Keine RCT
(465)	JPRN-UMIN000011364	Phase II study of FOLFIRI+biweekly cetuximab for KRAS wild type unresectable colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011364	Keine RCT
(466)	JPRN-UMIN000012063	Multicenter Phase II study of combination therapy with S-1 plus Irinotecan plus Cetuximab (MetronomicIRIS/Cmab combination therapy) in patients with KRAS wild type unresectable colorectal cancer, who had previously received on fluoropyrimidine , oxaliplatin , irinotecan and bevacizumab. (KSCOG CR-06). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012063	Andere Intervention
(467)	JPRN-UMIN000013711	Phase I study of FOLFOXIRI+Cmab in patients with KRAS wild-type unresectable colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013711	Andere Intervention
(468)	JPRN-UMIN000015620	Phase I study of FOLFOXIRI+cetuximab in patients with RAS wild-type unresectable colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015620	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(469)	JPRN-UMIN000015835	Cetuximab plus S-1 and irinotecan (IRIS) as first-line treatment in RAS wild type metastatic colorectal cancer, a phase I/II trial (KSCC1401). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015835	Andere Patientenpopulation
(470)	JPRN-UMIN000016439	Phase II Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Cetuximab Rechallenge in Patients with Wild-Type RAS, Unresectable, Progressive/Recurrent Colorectal Cancer Refractory to Fluoropyrimidines, Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab and Bevacizumab: The E-Rechallenge Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016439	Keine RCT
(471)	JPRN-UMIN000018217	A randomized phase II study to investigate the deepness of response of FOLFOXIRI plus cetuximab (Erbitux) versus FOLFOXIRI plus bevacizumab as the first-line therapy in metastatic colorectal cancer patients with RAS wild-type tumors: DEEPER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018217	Andere Patientenpopulation
(472)	JPRN-UMIN000018412	Research on biomarkers in "A randomized phase II study to investigate the deepness of response of FOLFOXIRI plus cetuximab (Erbitux) versus FOLFOXIRI plus bevacizumab as the first-line therapy in metastatic colorectal cancer patients with RAS wild-type tumors". ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018412	Andere Patientenpopulation
(473)	JPRN-UMIN000019893	Phase II study of biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with pre-treated KRAS exon2 wild-type metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019893	Keine RCT
(474)	JPRN-UMIN000023026	Phase II study of FOLFIRI + cetuximab as induction chemotherapy followed by FOLFIRI + bevacizumab based on early tumor shrinkage in chemotherapy-naive patients with RAS wild-type colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023026	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(475)	JPRN-UMIN000027210	A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies(WJOG8916G). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027210	Andere Intervention
(476)	JPRN-UMIN000027211	A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies, accompanying research(WJOG8916GTR). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027211	Keine RCT
(477)	JPRN-UMIN000032784	Phase I/II study of preoperative treatment with XELOXIRI(CPT-11, L-OHP, capecitabine) with Cetuximab in patients with RAS wild type-advanced colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032784	Andere Intervention
(478)	KCT0000497	A Study to Test MK-0646 (Dalotuzumab) Treatment in Combination with Irinotecan Compared to Cetuximab and Irinotecan Treatment in Patients with Metastatic Rectal Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000497	Andere Vergleichsintervention
(479)	KCT0000525	Multicenter Phase II Study of Short Course Radiotherapy Followed by Intensive Chemotherapy With Delayed Surgery for Rectal Cancer With Synchronous Distant Metastasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000525	Keine RCT
(480)	NCT00005076	Cetuximab and Irinotecan in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005076	Keine RCT
(481)	NCT00020917	Cetuximab Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00020917	Anderer Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(482)	NCT00020930	Cetuximab in Treating Patients With Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00020930	Anderer Publikationstyp
(483)	NCT00042939	Irinotecan and Docetaxel With or Without Cetuximab in Treating Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042939	Andere Patientenpopulation
(484)	NCT00063141	Study of Irinotecan and Cetuximab Versus Irinotecan as Second-Line Treatment in Patients With Metastatic, EGFR-Positive Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063141	Anderer Publikationstyp
(485)	NCT00077233	FOLFIRI or FOLFOX With or Without Cetuximab in Patients With Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00077233	Andere Patientenpopulation
(486)	NCT00077298	Bevacizumab and Cetuximab With or Without Irinotecan in Treating Patients With Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00077298	Andere Intervention
(487)	NCT00079274	Comparison of Combination Chemotherapy Regimens With or Without Cetuximab in Treating Patients Who Have Undergone Surgery For Stage III Colon Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079274	Andere Patientenpopulation
(488)	NCT00248287	PhII ICb With/Without Erbitux in MBC Pts. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00248287	Andere Patientenpopulation
(489)	NCT00254137	Cap/Iri Plus Cetuximab Compared to Cap/ox Plus Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254137	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(490)	NCT00265850	Cetuximab and/or Bevacizumab Combined With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00265850	Andere Patientenpopulation
(491)	NCT00271011	A Study of Mitomycin C, Irinotecan, and Cetuximab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00271011	Keine RCT
(492)	NCT00275041	Irinotecan and Cetuximab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00275041	Andere Patientenpopulation
(493)	NCT00276744	Individualized Drug Treatment for Treating Patients With Pancreatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00276744	Andere Patientenpopulation
(494)	NCT00336856	Irinotecan and Cetuximab for Colorectal Cancer as Second Line Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00336856	Keine RCT
(495)	NCT00361244	SU011248 in Combination With Irinotecan and Cetuximab as a Second Line Regimen for Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00361244	Keine RCT
(496)	NCT00362102	A Phase II Study of Cetuximab Plus Irinotecan in Patients With EGFR-detectable Metastatic Colorectal Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00362102	Keine RCT
(497)	NCT00392470	Radiation Therapy, Irinotecan, and Cetuximab in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Stage III or Stage IV Rectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00392470	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(498)	NCT00397904	Cetuximab, Cisplatin, and Irinotecan in Treating Patients With Metastatic Esophageal Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer, or Gastric Cancer That Did Not Respond to Previous Irinotecan and Cisplatin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397904	Andere Patientenpopulation
(499)	NCT00403052	A Study of 1018 Immunostimulatory Sequence (ISS) Administered With Irinotecan and Cetuximab to Treat Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00403052	Keine RCT
(500)	NCT00422773	Safety of Cetuximab and Oxaliplatin/5-FU/FA/Irinotecan in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422773	Andere Patientenpopulation
(501)	NCT00433927	5-FU, Folinic Acid and Irinotecan (FOLFIRI) Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab in First Line Treatment Colorectal Cancer (CRC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00433927	Andere Patientenpopulation
(502)	NCT00436072	ZD6474, Cetuximab, and Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436072	Keine RCT
(503)	NCT00437268	A Study of Irinotecan Plus Cetuximab With or Without Enzastaurin in Patients With Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00437268	Andere Vergleichsintervention
(504)	NCT00463073	Cetuximab, Bevacizumab and Irinotecan for Patients With Malignant Glioblastomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00463073	Andere Patientenpopulation
(505)	NCT00478634	A Phase 1 Study Investigating the Combination of RAD001, Cetuximab and Irinotecan as Second-line Therapy After FOLFOX (or XELOX) Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00478634	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(506)	NCT00497497	A Study of PRO95780 in Combination With Cetuximab and Irinotecan Chemotherapy or the FOLFIRI Regimen With Bevacizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer (APM4187g). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00497497	Keine RCT
(507)	NCT00499369	Irinotecan and Cetuximab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer That Progressed During First-Line Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499369	Andere Patientenpopulation
(508)	NCT00502567	A Study to Assess Safety, Tolerability and PK of AZD2171 and Chemotherapy on Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00502567	Andere Intervention
(509)	NCT00506844	Preoperative Chemoradiotherapy With Cetuximab in Rectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506844	Keine RCT
(510)	NCT00513266	Combination Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Liver Metastases or Lung Metastases That Are Potentially Removable by Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00513266	Keine RCT
(511)	NCT00522665	Phase I/Randomized Phase II Study of Second Line Therapy With Irinotecan + Cetuximab +/- RAD001 for Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00522665	Andere Vergleichsintervention
(512)	NCT00538291	Cetuximab and Capecitabine in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer That Failed Irinotecan Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00538291	Keine RCT
(513)	NCT00540943	Study of Pazopanib, Irinotecan and Cetuximab in Combination to Treat 2nd Line Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540943	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(514)	NCT00545545	Safety/Efficacy Study of Imprime PGG With Cetuximab in Patients With Recurrent/Progressive Colorectal Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545545	Keine RCT
(515)	NCT00551213	A Study to Determine the Activity of Robatumumab (SCH 717454, MK-7454) in Participants With Relapsed or Recurrent Colorectal Cancer (P04721, MK-7454-003). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551213	Andere Intervention
(516)	NCT00551421	Pertuzumab and Cetuximab in Treating Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551421	Keine RCT
(517)	NCT00556413	Cetuximab and Combination Chemotherapy as First-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556413	Andere Patientenpopulation
(518)	NCT00559741	Cetuximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00559741	Keine RCT
(519)	NCT00577109	A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577109	Andere Patientenpopulation
(520)	NCT00594984	Phase I/II Combination With Irinotecan- Erbitux. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00594984	Andere Intervention
(521)	NCT00598975	A Phase 2a/2b Multicenter, Open-Label Study to Evaluate NKTR 102 in Combination With Cetuximab Versus Irinotecan in Combination With Cetuximab in Second Line Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00598975	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(522)	NCT00614393	Study of Dalotuzumab (MK-0646) in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer (MK-0646-004). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00614393	Andere Intervention
(523)	NCT00637091	Efficacy Analysis of Cetuximab Plus Irinotecan in Patients With Wild-type KRAS Without Regard to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Expressions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637091	Keine RCT
(524)	NCT00671372	A Study of Dulanermin Administered in Combination With Camptosar®/Erbitux® Chemotherapy or FOLFIRI (With or Without Bevacizumab) in Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00671372	Andere Intervention
(525)	NCT00677924	Zalutumumab With or Without Irinotecan Chemotherapy in Cetuximab-Refractory Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00677924	Andere Intervention
(526)	NCT00681876	Phase II Study of Avastin + Erbitux + Irinotecan as 2nd Line Treatment of Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00681876	Keine RCT
(527)	NCT00689624	Irinotecan/Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin/Cetuximab As First Line Treatment In Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00689624	Andere Patientenpopulation
(528)	NCT00699881	Study of Cetuximab to Treat Gastric Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699881	Andere Patientenpopulation
(529)	NCT00719199	Study of FOLFIRI Plus Cetuximab Plus IMO-2055 in Patients With Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00719199	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(530)	NCT00755118	Lohp, 5-Fu/Lv and Bevacizumab, Alternative With Cpt-11, 5-Fu/Lv and Cetuximab In Metastatic Crc. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00755118	Keine RCT
(531)	NCT00755534	Irinotecan/Cetuximab Followed by XELOX/Cetuximab vs the Reverse Sequence in Metastatic CRC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00755534	Andere Intervention
(532)	NCT00766220	Yttrium Microspheres With Cetuximab Plus Irinotecan for Patients With Advanced Colorectal Cancer Mets to Liver. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00766220	Andere Vergleichsintervention
(533)	NCT00778830	Study Evaluating the Safety and Efficacy of FOLFIRI Plus Cetuximab or FOLFOX Plus Cetuximab as First-line Therapy in Subjects With KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer (APEC-Study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00778830	Andere Patientenpopulation
(534)	NCT00811993	A Study of R1507 in Combination With Multiple Standard Chemotherapy Treatments in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811993	Andere Intervention
(535)	NCT00845039	A Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without IMC-A12 for Treatment of Participants With Colon or Rectum Cancer Who Got Worse After Their First Treatment With Oxaliplatin and Bevacizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00845039	Andere Vergleichsintervention
(536)	NCT00857246	Pre-operation Chemo and Antibody Therapy Followed by Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Gastric Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00857246	Andere Patientenpopulation
(537)	NCT00871169	Combination of Irinotecan, Oxaliplatin and Cetuximab for Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871169	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(538)	NCT00925015	Phase I Study of Dalotuzumab (MK-0646) in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Participants With Colorectal Cancer (MK-0646-016). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00925015	Keine RCT
(539)	NCT00931840	A Study of EZN-2208 Administered With or Without Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931840	Andere Intervention
(540)	NCT00954512	Study of Robatumumab (SCH 717454, MK-7454) in Combination With Different Treatment Regimens in Participants With Advanced Solid Tumors (P04722, MK-7454-004). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00954512	Andere Intervention
(541)	NCT00954876	Study of Capecitabine and Cetuximab as First-Line Therapy in Patients With Metastatic Wild Type Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00954876	Andere Patientenpopulation
(542)	NCT00980239	HAI Irinotecan + IV Bevacizumab, Bevacizumab & Oxaliplatin or Bevacizumab & Cetuximab in Advanced Cancers Metastatic to Liver. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00980239	Andere Endpunkte
(543)	NCT01004159	Cetuximab Plus Irinotecan in Colorectal Cancer Patients Who Progressed After Failure With Cetuximab Plus Irinotecan. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01004159	Keine RCT
(544)	NCT01008475	EMD 525797 in Combination With Cetuximab and Irinotecan in K-ras Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01008475	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(545)	NCT01012609	External Beam Radiation Therapy and Cetuximab Followed by Irinotecan and Cetuximab for Children and Young Adults With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Tumors and High-Grade Astrocytomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01012609	Andere Patientenpopulation
(546)	NCT01042028	A Randomised Trial With Irinotecan, Cetuximab and Everolimus (ICE)Compared to Capecitabine and Oxaliplatin (CapOx) for Patients With Gemcitabin Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042028	Andere Patientenpopulation
(547)	NCT01074333	An Observational Study of Erbitux® in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Refractory to Irinotecan-containing Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074333	Keine RCT
(548)	NCT01075048	ARQ 197 in Combination With Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01075048	Andere Intervention
(549)	NCT01079780	Irinotecan Hydrochloride and Cetuximab With or Without Ramucirumab in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Progressive Disease After Treatment With Bevacizumab-Containing Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01079780	Andere Vergleichsintervention
(550)	NCT01082315	A Korean Post-marketing Surveillance Study on Erbitux® in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Irinotecan-containing Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01082315	Keine RCT
(551)	NCT01123811	Efficacy of Cetuximab in Combination With Irinotecan and 5- FU/FA in Treatment of Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01123811	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(552)	NCT01134640	A Post-Marketing Surveillance Study On Erbitux® (Cetuximab) In Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory To Irinotecan Containing Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134640	Keine RCT
(553)	NCT01134666	An Observational Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FOLFIRI / FOLFOX Plus Cetuximab as First-line Therapy in Patients With KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134666	Keine RCT
(554)	NCT01167725	Standard Therapy With or Without Surgery and Mitomycin C in Treating Patients With Advanced Limited Peritoneal Dissemination of Colon Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167725	Andere Intervention
(555)	NCT01225744	Erbitux Study of CPT11, Oxaliplatin, UFToral Targeted Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225744	Keine RCT
(556)	NCT01276379	Study Evaluating Biomarkers in Patients With Colorectal Cancer and Native KRAS Treated With Chemotherapy + Cetuximab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276379	Keine RCT
(557)	NCT01280643	Combination Chemotherapy and Cetuximab or Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01280643	Anderer Publikationstyp
(558)	NCT01281761	Simvastatin + Cetuximab/Irinotecan in K-ras Mutant Colorectal Cancer (CRC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01281761	Andere Intervention
(559)	NCT01317433	Pre-emptive Cycline Treatment on Cetuximab Induced Skin Toxicity in Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317433	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(560)	NCT01326000	A Study of RO5083945 in Combination With FOLFIRI Versus FOLFIRI Plus Cetuximab or FOLFIRI Alone as Second Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326000	Andere Intervention
(561)	NCT01345526	Efficacy and Safety of the Prophylactic Use of Doxycycline +/- Vitamin K Cream. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345526	Andere Patientenpopulation
(562)	NCT01387880	Irinotecan, Cetuximab and Everolimus to Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387880	Andere Intervention
(563)	NCT01442649	Efficacy of Chemotherapy, Associated to Either Cetuximab or Bevacizumab, in KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer Patients With Progressive Disease After Receiving First-line Treatment With Bevacizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01442649	Anderer Publikationstyp
(564)	NCT01442935	Chemotherapies Associated With Targeted Therapies on the Resection Rate of Hepatic Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01442935	Anderer Publikationstyp
(565)	NCT01451632	A Safety Study of MM-121 With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01451632	Andere Intervention
(566)	NCT01472016	Study of ABT-700 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472016	Andere Intervention
(567)	NCT01523639	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase II Study Evaluating if Glucophage Can Avoid Liver Injury Due to Chemotherapy Associated Steatosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01523639	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(568)	NCT01564810	Cetuximab in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564810	Andere Patientenpopulation
(569)	NCT01609231	A Trial of Dalotuzumab in Combination With Irinotecan Versus Cetuximab and Irinotecan for Participants With Metastatic Rectal Cancers (mRC) (MK-0646-025). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01609231	Andere Vergleichsintervention
(570)	NCT01631539	Chemoembolisation With CPT11 Loaded DC Bead With Cetuximab and 5FU/LV in First Line in Patients With KRAS Wildtype mCRC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631539	Andere Patientenpopulation
(571)	NCT01640444	Influence of BRAF and PIK3K Status on the Efficacy of 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFIRI) Plus Bevacizumab or Cetuximab in Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Carcinoma and < 3 Circulating Tumor Cells (CTC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01640444	Andere Patientenpopulation
(572)	NCT01652482	Safety and Efficacy Study of MEHD7945A + FOLFIRI Versus Cetuximab + FOLFIRI as Second Line Therapy in Participants With KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652482	Andere Vergleichsintervention
(573)	NCT01703390	Biomarker Directed Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703390	Keine RCT
(574)	NCT01787500	Vemurafenib, Cetuximab, and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787500	Keine RCT
(575)	NCT01867697	Nordic 8 - A Phase II Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867697	Andere Vergleichsintervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(576)	NCT01878422	Sequential Treatment Strategy for Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01878422	Andere Patientenpopulation
(577)	NCT01891552	Observational Study on Second Line Treatment of Liver Metastases With DEBIRI and Cetuximab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01891552	Keine RCT
(578)	NCT01910610	Multi-Line Therapy Trial in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910610	Andere Intervention
(579)	NCT01925274	A Study Of PF-05212384 Plus Irinotecan Vs Cetuximab Plus Irinotecan In Patients With KRAS And NRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925274	Andere Vergleichsintervention
(580)	NCT01943786	RAS Switch in Patients With Metastatic RAS Native Colorectal Tumors Treated With 1st Line FOLFIRI-Cetuximab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943786	Andere Patientenpopulation
(581)	NCT02071069	Efficacy and Tolerance of Maintenance Therapy in Patients With Incurable Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071069	Keine RCT
(582)	NCT02164916	S1406 Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164916	Andere Vergleichsintervention
(583)	NCT02216487	Trial of FOLF(HA)Iri With Cetuximab in mCRC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216487	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(584)	NCT02292758	Irinotecan and Cetuximab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With RAS Wild-Type Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292758	Andere Vergleichsintervention
(585)	NCT02296203	Cetuximab Rechallenge in Irinotecan-pretreated mCRC, KRAS, NRAS and BRAF Wild-type Treated in 1st Line With Anti-EGFR Therapy (CRICKET). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296203	Andere Patientenpopulation
(586)	NCT02316496	Rechallenge of Cetuximab Combined With Irinotecan as Third-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer - Phase II Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316496	Keine RCT
(587)	NCT02327169	A Phase 1B Study of MLN2480 in Combination With MLN0128 or Alisertib, or Paclitaxel, or Cetuximab, or Irinotecan in Adult Participants With Advanced Nonhematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327169	Andere Intervention
(588)	NCT02404935	Treatment After Irinotecan-based Frontline Therapy: Maintenance With Erbitux (in Patients wtRAS mCRC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404935	Andere Intervention
(589)	NCT02484833	Erbitux MEtastatic Colorectal Cancer Strategy Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484833	Andere Vergleichsintervention
(590)	NCT02508077	FOLFIRI and Panitumumab in Treating Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508077	Andere Patientenpopulation
(591)	NCT02515734	A Study of FOLFOXIRI Plus Cetuximab vs. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515734	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(592)	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Andere Intervention
(593)	NCT02573220	Irinotecan Hydrochloride With FOLFIRI and Cetuximab as First-Line Therapy in Treating Patients With RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573220	Andere Patientenpopulation
(594)	NCT02942706	Cetuximab Maintenance Treatment Versus Continuation After Induction Therapy in mCRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942706	Andere Vergleichsintervention
(595)	NCT02948985	Evaluation of CTCs Combined With Tumor Marker Detection of Efficacy of Chemotherapy in mCRC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948985	Andere Patientenpopulation
(596)	NCT02978313	Cetuximab Monotherapy Maintenance Treatment in mCRC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978313	Andere Vergleichsintervention
(597)	NCT03009058	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009058	Andere Intervention
(598)	NCT03031444	Perioperative Chemotherapy Plus Cetuximab Versus Chemotherapy Alone for High Risk Resectable Colorectal Liver Metastasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031444	Andere Patientenpopulation
(599)	NCT03164655	Improving SUrgery of Liver Metastases: a Trial of the Arterial Chemotherapy Network. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164655	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(600)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326	Andere Intervention
(601)	NCT03286738	Pattern of Use of Bevacizumab or Cetuximab + FOLFIRI Regimen as First-line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03286738	Andere Patientenpopulation
(602)	NCT03290937	Clinical Trial Evaluating the Safety and Response With PF-05082566, Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290937	Andere Intervention
(603)	NCT03365882	S1613, Trastuzumab and Pertuzumab or Cetuximab and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2/Neu Amplified Colorectal Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03365882	Andere Vergleichsintervention
(604)	NCT03366155	Hepatic Artery Infusion Pump Chemotherapy With Floxuridine and Dexamethasone in Combination With Systemic Chemotherapy for Patients With Colorectal Cancer Metastatic to the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366155	Andere Intervention
(605)	NCT03391934	A Clinical Trial to Determine the Therapeutic Efficacy and Safety Between Cetuximab® (Produced by CinnaGen) and FOLFIRI Compared With Erbitux® (Cetuximab, Produced by Merck Company) and FOLFIRI for RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391934	Andere Vergleichsintervention
(606)	NCT03428958	A Safety Study of NUC-3373 in Combination With Standard Agents Used in Colorectal Cancer Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428958	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(607)	NCT03493048	Cetuximab Plus FOLFOXIRI vs Cetuximab Plus FOLFOX For CRCLM. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493048	Andere Intervention
(608)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608046	Andere Intervention
(609)	NCT03688230	Study of Abituzumab in Combination With Cetuximab and FOLFIRI in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03688230	Andere Intervention
(610)	NCT03693807	A Study of the Use of the Medtronic Pump and Codman Catheter to Give Chemotherapy to Patients With Colorectal Carcinoma or Cholangiocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693807	Andere Intervention
(611)	NCT03727763	Cetuximab and Vemurafenib Plus FOLFIRI for BRAF V600E Mutated Advanced Colorectal Cancer (IMPROVEMENT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727763	Andere Intervention
(612)	NCT03803553	Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03803553	Andere Intervention
(613)	NCT03874026	Study of Folfiri/Cetuximab in FcGammaRIIIa V/V Stage IV Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03874026	Keine RCT
(614)	NCT03914170	Folfirinox + Cetuximab Chemotherapy, in First Line, With Wild RAS and According to BRAF Status in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914170	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(615)	NCT04008030	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator‘s Choice Chemotherapy for the Treatment of Patients With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008030	Andere Intervention
(616)	NCT04034459	FOLFOXIRI Plus Cetuximab vs. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab 1st-line in BRAF-mutated mCRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034459	Andere Patientenpopulation
(617)	NCT04117945	Regorafenib, With Cetuximab or Panitumumab, for the Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04117945	Andere Patientenpopulation
(618)	NCT04189055	Cetuximab as Salvage Therapy in Patients With Neo Wild-type RAS/RAF Metastatic Colorectal Cancer With Liver Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189055	Andere Patientenpopulation
(619)	NCT04224415	Re-challenge of Anti-EGFR for Patients With RAS/BRAF Wild-type Metastatic CRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04224415	Andere Patientenpopulation
(620)	PER-075-12	A PHASE IIA OPEN LABEL, ADAPTATIVE, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF DALOTUZUMAB (MK-0646) TREATMENT IN COMBINATION WITH IRINOTECAN VERSUS CETUXIMAB AND IRINOTECAN FOR PARIENTS WITH METASTASIC RECTAL CANCERS (MRC) EXPRESSING HIGH IGF-1/LOW IGF-2 LEVELS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-075-12	Andere Vergleichsintervention
(621)	PER-113-07	A PHASE II / III STUDY OF TREATMENT WITH MK-0646 IN COMBINATION WITH CETUXIMAB AND IRINOTECAN FOR PATIENTS WITH METASTASIC COLORECTAL CANCER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-113-07	Andere Intervention

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-130 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-130 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BEACON CRC

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität unter einer Therapie mit ENCO/BINI/CETUX bzw. ENCO/CETUX jeweils im Vergleich zu Irinotecan/ Cetuximab oder FOLFIRI/Cetuximab (nach Wahl des Prüfarztes) bei Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die nach einer oder zwei Vortherapien im metastasierten Setting eine Progression aufwiesen. Die Studie begann mit einer Safety Lead-in Phase (US/EU), in der die Sicherheit und Verträglichkeit der Triplett-Kombination ENCO/BINI/CETUX vor Initiierung des randomisierten Phase-III-Teils der Studie untersucht wurde. Zudem gab es eine separate Safety Lead-in Phase in Japan. ORR und OS – jeweils Vergleich von ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle waren beides primäre Endpunkte des Phase-III-Teils der Studie. Hypothesen für diese beiden primären Endpunkte der Phase-III-Studie: • ORR ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle: Für den Kontroll-Arm wurde basierend auf früheren Daten eine ORR von 10% angenommen. Auf Basis der primären Analyse (330 randomisierte Patienten; d. h. 110 Patienten je Arm) ergab sich eine Power von 88% um einen absoluten Unterschied von 20% (d. h. ORR ENCO/BINI/CETUX = 30%) auf einem Alpha-Niveau von 0,005 (einseitig) nachzuweisen. • OS ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle: Für den Kontroll-Arm wurde basierend auf früheren Daten ein medianes OS von 5 Monaten angenommen. Für die finale OS-Analyse werden insgesamt mindestens 268 Ereignisse im ENCO/BINI/CETUX- und Kontroll-Arm benötigt. Mit dieser Anzahl an Ereignissen ergibt sich eine Power von ca. 90% um ein HR von 0,67 (medianes OS 7,5 vs. 5 Monate) auf einem Alpha-Niveau von 0,025 (einseitig) nachzuweisen. Die Studie ist zudem auf den sekundären Schlüsselendpunkt OS ENCO/CETUX vs. Kontrolle gepowert. Die finale Analyse ist daher auch von der Anzahl der Ereignisse im ENCO/CETUX- und Kontroll-Arm abhängig (338 Ereignisse). Mit dieser Anzahl an Ereignissen ergibt sich eine Power von ca. 90% um ein HR von 0,70 (medianes OS 7,1 vs. 5 Monate) auf Basis eines Gruppensequenziellen Designs mit einem Alpha-Niveau von 0,025 (einseitig) nachzuweisen. Details zum statistischen Hintergrund siehe Punkt 12a.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Internationale, multizentrische, randomisierte, offene, 3-armige Phase-III-Studie mit einer nicht randomisierten Safety-Lead-in-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase. Zuteilungsverhältnis: 1:1:1 (ENCO/BINI/CETUX vs. ENCO/CETUX vs. Kontroll-Arm).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokoll Version 2.0 (18. Juli 2016):** Das Ausschlusskriterium #10 wurde modifiziert, um Hypertonie als eine anhaltende Erhöhung des systolischen Blutdrucks ≥150 mmHg oder des diastolischen Blutdrucks ≥100 mmHg trotz aktueller Therapie zu definieren (zuvor war keine Definition enthalten). Das Ausschlusskriterium #22 wurde aus Gründen der internen Dokumentkonsistenz geändert, um Patienten, die einen starken CYP3A4-Inhibitor mindestens 7 Tage (zuvor 3 Tage) vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt haben, den Zugang zur Studie zu ermöglichen. Die DLT-Kriterien wurden überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass alle Ereignisse vom Grad 4 für Bluthochdruck, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe als DLT anzusehen sind und dass diese Ereignisse vom Grad 3 als DLT anzusehen sind, wenn sie länger als 14 Tage (Bluthochdruck) oder trotz optimaler Anwendung der Antidiarrhoika-/ antiemetischen Therapie (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) mindestens 48 Stunden bestehen. Die Regeln für die Zensierung des PFS wurden für Patienten präzisiert, die die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression abbrachen, jedoch keine Dokumentation einer radiologischen und/oder pathologischen Progression auf Basis von RECIST aufwiesen. Für die analytischen Methoden zur Bewertung der Auswirkungen von Binimetinib auf die Wirksamkeit der Studienbehandlung (d. h. OS, ORR, PFS, TTR, DOR) wurde eine Erläuterung hinzugefügt. Die primäre OS-Analyse für den ENCO/BINI/CETUX- vs. Kontroll-Arm wurde überarbeitet, um zu spezifizieren, dass diese auf den ersten 268 OS-Ereignissen basiert, um eine Power von 90% zu erreichen. Daher wurden auch der Zeitpunkt der Interimsanalyse und die HR-Definition für die „Futility“ überarbeitet. Die Zeitpunkte der Untersuchungen wurden so festgelegt, dass EKG vor der Blutabnahme durchgeführt werden, wenn sich die Zeitpunkte für die beiden Maßnahmen überschneiden. Um Inkonsistenzen zu korrigieren, wurde der Zeitpunkt der EKG-Messungen an die PK-Probenzeitpunkte angepasst und es wurden die Angaben zu den bildgebenden Untersuchungen für die Krankheitsbewertung sprachlich vereinheitlicht. Für Patienten, die ein UE hatten, das zu einer außerplanmäßigen Visite führte oder das die SUE-Kriterien erfüllte, wurde die Entnahme einer endgültigen PK-Blutprobe innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Dosis des Studienmedikaments hinzu gefügt.

		Protokoll Version 3.0 (16. Mai 2017): Eine JSLI-Kohorte wurde hinzugefügt, um 6 Patienten in Japan aufzunehmen. Um die Verträglichkeit des Phase-III-Triplett-regimes bei japanischen Patienten zu gewährleisten, erhielten diese die Dosis, die beim nicht japanischen SLI als verträglich eingestuft wurde. Ein Ausschlusskriterium wurde entfernt (sowohl aus den Ausschlusskriterien für Molecular Prescreening als auch aus den Studienausschlusskriterien), so dass Patienten mit einer bekannten Kontraindikation gegenüber 5-FU oder FA nicht mehr ausgeschlossen wurden, da Patienten, die in den Kontroll-Arm randomisiert wurden, die Möglichkeit hatten, Irinotecan ohne 5-FU oder FA zu erhalten. Das Einschlusskriterium #5 (sowohl in den Molecular Prescreening als auch in den Studieneinschlusskriterien) wurde überarbeitet, so dass die Anzahl der zu Studieneintritt benötigten Tumorprobenpräparate mindestens 6 Schnitte, aber optimal bis zu 15 Schnitte betrug. Das Einschlusskriterium #7b wurde in Übereinstimmung mit dem Versorgungsstandard geändert, um sicherzustellen, dass Patienten, die nach zwei früheren Therapieschemata eine Progression aufwiesen (d. h. diejenigen, die in die Studie in der Drittlinie eingestiegen waren), zuvor Oxaliplatin erhalten haben oder es ihnen angeboten wurde und sie es abgelehnt hatten, es sei denn, Oxaliplatin war kontraindiziert. Das Einschlusskriterium #12 wurde modifiziert, um Patienten auszuschließen, die aufgrund der Baseline-Elektrolytwerte ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien hatten, d. h. die Patienten mussten einen normalen Kalium- und Magnesiumwert im Serum haben. Die Einschlusskriterien #17 und #18 und andere Formulierungen zur Empfängnisverhütung wurden geändert, um die akzeptierten Verhütungsmethoden an die Richtlinien der Clinical Trials Facilitation Group anzupassen. Das Einschlusskriterium #19 wurde hinzugefügt, um die Aufnahme von Patienten unter Vormundschaft oder Teilvormundschaft zu ermöglichen, es sei denn, dies ist durch lokale Gesetze oder lokale/zentrale Ethikkommissionen verboten. Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonie vom Grad ≥2 wurden als DLT hinzugefügt. Die Vorgaben zur Dosisänderung und Patientenüberwachung wurden überarbeitet, um (1) die Richtlinien für das Management der posterioren Uveitis auf der Grundlage der besten Sicherheitspraktiken zu aktualisieren, (2) Richtlinien für das Management der interstitiellen Lungenkrankheit/ Pneumonitis hinzuzufügen, (3) die empfohlene Überwachung von Patienten mit QTcF-Verlängerung zu verdeutlichen und (4) die empfohlene Überwachung von Patienten mit abnormalen CK-Befunden zu erläutern.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Empfehlung, die Patienten bis zu 6 Monate nach der letzten Encorafenib-Dosis oder bis zur Einleitung einer weiteren antineoplastischen Therapie auf sekundäre Malignität zu überwachen, wurde hinzugefügt. Die Studienendpunkte wurden überarbeitet, um klarzustellen, dass PK-Parameter sowohl von Plasma- als auch von Serumproben abgeleitet werden, nicht nur von Plasmaproben. Die Definition des Studienendes wurde präzisiert und eine Erklärung hinzugefügt, dass der Zugang zu Studienmedikamenten nach Abschluss der Studie in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften und Anforderungen gewährt wird. Die Anforderung an die Verabreichung von Encorafenib und Binimetinib 1 Stunde vor der Gabe von Cetuximab und allen Prämedikationen (einschließlich Produkten, die den pH-Wert des oberen Magen-Darm-Traktes verändern) wurde auf 30 Minuten vor Cetuximab-Gabe geändert, da die Ergebnisse der Studie ARRAY-162-105 keinen relevanten Effekt der Prämedikation auf die Binimetinib- und Encorafenib-Exposition zeigten. Für Patienten, die Cetuximab nicht mehr erhielten, wurde eine reduzierte Häufigkeit von Studienvisiten (nach Rücksprache mit dem Sponsor) hinzugefügt. Die erforderliche i.v.-Bolusinfusionsdauer für 5-FU wurde gelockert, um eine größere institutionelle Variabilität in der Verabreichung entsprechend lokaler Standards zu ermöglichen. Weitere Details wurden für die spezifischen Zeitpunkte der Blutabnahme für PK/PD in Bezug auf jede Behandlungskomponente der Studie und andere Studienbewertungen (z. B. EKG) hinzugefügt. Die Hersteller von Binimetinib und Encorafenib wurden korrigiert und klargestellt. **Protokoll Version 3.1 (FRA) (16. Mai 2017)** Die Einschlusskriterien (#4 in den Molecular Prescreeningkriterien und #6 in den Studieneinschlusskriterien) wurden dahingehend geändert, dass Patienten in Frankreich explizit RAS-wt-Tumore aufweisen müssen (in der globalen Protokollversion verlangt diese Klausel, dass Patienten im Hinblick auf den Tumor-RAS-Status gemäß lokalem Label für Cetuximab geeignet sein müssen). Die Ausschlusskriterien (#9 in den Molecular Prescreeningkriterien und #22 in den Studieneinschlusskriterien) bezüglich bekannter Kontraindikationen gegen 5-FU oder FA, die aus dem globalen Amendment gestrichen wurden, wurden im französischen Amendment beibehalten, und es wurde eine Erklärung hinzugefügt, dass Patienten mit bekannten Kontraindikationen aufgenommen und mit Irinotecan/Cetuximab behandelt werden können, wenn sie in den Kontroll-Arm randomisiert werden. Die empfohlene Überwachung von französischen Patienten mit QTcF-Verlängerung wurde klargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokoll Version 3.1 (ITA) (16. Mai 2017). HIV-Tests im Rahmen des Screening wurde für italienische Zentren hinzugefügt. **Protokoll Version 4.0 (05. September 2017)** Es wurde klargestellt, dass nach dem JSLI ein Protokollamendment erforderlich ist, bevor Zentren in Japan an dem randomisierten Teil der Studie teilnehmen dürfen. Auch die Version des französischen und italienischen Protokolls wurde aktualisiert, so dass die Protokollversion 4.1 (FRA) und die Protokollversion 4.1 (ITA) (beide vom 13. September 2017) erstellt wurden. Darüber hinaus wurde aufgrund einer Anmerkung der spanischen Gesundheitsbehörde eine länderspezifische Änderung in die Version 4.0 aufgenommen, die zur Protokollversion 4.1 (ESP) (vom 20. September 2017) führte; die betreffende Änderung bestand darin, Follow-up-Aktivitäten zum Überleben und somit OS als explorativen Endpunkt zum SLI für Patienten an Zentren in Spanien hinzuzufügen. **Protokoll Version 5.0 (11. April 2018)** Für die SLI- und JSLI-Kohorten wurde generell die Dokumentation des Überlebensstatus hinzugefügt und somit OS als explorativer Endpunkt aufgenommen. Dieses Amendment erlaubte nun auch den Zentren in Japan nach Abschluss des JSLI die Teilnahme am randomisierten Teil der Studie. Die Version des französischen und italienischen Protokolls wurde aktualisiert, so dass somit die Protokolle Version 5.1 (FRA) und Version 5.1 (ITA) (beide vom 17. April 2018) erstellt wurden. Da die globale Version des revidierten Protokolls die Änderungen in der vorherigen Spanien-spezifischen Änderung widerspiegelte, waren keine weiteren spanienspezifischen Änderungen erforderlich. **Protokoll Version 6.0 (19. September 2018)** Um den unerfüllten medizinischen Bedarf so schnell wie möglich zu decken, wurde dem randomisierten Teil der Studie ein zweiter primärer Endpunkt hinzugefügt: bestätigtes ORR (BICR) ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle. Die Analyse ist geplant, sobald alle der folgenden Kriterien erfüllt sind: ca. 9 Monate nach der Randomisierung des 330. Patienten (um Patienten mit Tumoransprechen ca. 6 Monate nachverfolgt zu haben), ≥188 OS-Ereignisse kombiniert im ENCO/BINI/CETUX- und Kontroll-Arm (d. h. ca. 70% der erforderlichen Ereignisse), und ≥169 OS-Ereignisse kombiniert im ENCO/CETUX- und Kontroll-Arm (d. h. ca. 50% der erforderlichen Ereignisse). Dieses zweite primäre Ziel wurde hinzugefügt, weil der Nachweis einer hohen Rate an dauerhaftem Ansprechen und/oder eines positiven Effekts auf das OS die Grundlage für die Zulassung in einigen Regionen sein könnte, was entsprechend der vorliegenden Situation eines hohen unerfüllten medizinischen Bedarfs zu einem früheren Zugang für Patienten führen kann.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die geplante OS-Interimsanalyse (Triplett-Arm vs. Kontroll-Arm) wurde modifiziert, um sowohl Grenzen für Überlegenheit als auch für (nicht bindende) „Futility“ einzubeziehen, und der Zeitpunkt dieser Analyse wurde so geändert, dass sie zeitgleich mit der Primäranalyse des neu hinzugefügten primären Endpunkts ORR erfolgt. Die Bewertung der Tumorbildgebungsdaten mittels BICR wurde hinzugefügt, um den primären Phase-III-Endpunkt der bestätigten ORR nach BICR (ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle) sowie entsprechende sekundäre Wirksamkeitsanalysen von ORR, PFS, DOR und TTR zu ermöglichen. PFS (nach BICR und Prüfarzt) wurde ebenso als sekundäres Ziel und Endpunkt in den SLI- und JSLI-Kohorten hinzugefügt. Der Schwellenwert für die Erfordernis einer zentralen Laborbestätigung des BRAF-V600E-Mutationsstatus vor Randomisierung wurde modifiziert (einschließlich des Einschlusskriterium #4), so dass der Anteil an nicht übereinstimmenden Fällen und Fällen, bei denen das Ergebnis der Bestimmung unklar war, die eine obligatorische zentrale Laborbestätigung vor der Randomisierung erfordern würden, auf 6% der insgesamt 615 geplanten randomisierten Patienten (37 Patienten) erhöht wurde. Zentren mit mehr als 2 randomisierten Patienten mit unklarem Ergebnis der Bestimmung nach Inkrafttreten der Protokollversion 6.0 waren verpflichtet, alle nachfolgenden Patienten nur auf der Grundlage zentraler Laboruntersuchungsergebnisse einzuschließen. Außerdem wurde eine Inkonsistenz im Protokoll bezüglich des Timings der Cetuximab-Prämedikation behoben. Die Version des französischen und italienischen Protokolls wurde ebenfalls aktualisiert, so dass die Protokolle Version 6.1 (FRA) und Version 6.1 (ITA) (beide vom 10. Oktober 2018) erstellt wurden. Da die Studie ihre protokollspezifizierte Grenze für Patienten erreichte, deren zentrales BRAF-V600E-Mutationsergebnis entweder unklar oder widersprüchlich zum lokalen Untersuchungsergebnis des Patienten war, wurde die zentrale Laborbestätigung des BRAF-V600E-Tumormutationszustands für den Studieneinschluss verbindlich. **Protokoll Version 7.0 (25. Januar 2019)** Die Power, die Anzahl der Ereignisse und das Alpha-Niveau, wurden für die Interims- und finalen Analysen detailliert festgelegt, inkl. der Festlegung, dass der Alpha-Fehler für den OS-Test bei der Interimsanalyse einem O'Brien-Fleming-Grenzwert und nicht dem vollständigen Alpha (d. h. 0,020 oder 0,025) entspricht. Um die Konsistenz mit der Terminologie zu gewährleisten, die in dem betreffenden von der FDA und der EMA herausgegebenen Leitlinienentwurf verwendet wird, wurden alle Verweise

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf "co-primäre" Ziele und Endpunkte für den randomisierten Teil der Phase-III der Studie auf "primär" geändert. Diese Änderung der Terminologie wird als angemessen erachtet, da nach der im Studienprotokoll und im SAP festgelegten statistischen Methodik statistisch signifikante Ergebnisse für beide Endpunkte nicht zwingend erforderlich sind, um die Wirksamkeit der Behandlung festzustellen. **Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019)** Mit dieser Protokollversion wurde die Möglichkeit für Patienten des Kontroll-Arms, die ENCO/BINI/CETUX-Therapie zu erhalten, implementiert, soweit diese Patienten entsprechende Cross-Over-Kriterien erfüllen (insbesondere: bereits erfolgte Beendigung der Kontroll-Arm-Therapie und bislang keine nachfolgende systemische Antitumortherapie und bisheriger Verbleib im OS-Follow-up). Entsprechende Regelungen bezüglich der Cetuximab-Dosis (250 mg/m^2 KOF i.v. wöchentlich oder die letzte von dem betreffenden Patienten tolerierte Dosis) sowie für die Untersuchung und das Follow-up der Patienten (konsistent mit dem ENCO/BINI/CETUX-Arm mit wenigen Anpassungen) wurden eingefügt. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit dieser Cross-Over-Therapie gestartet; entsprechend wird hier auf die Darstellung weiterer Details zu diesem Amendment verzichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung des Patienten. 2. Alter ≥18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes mKRK. 4. Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation im Tumorgewebe, die zuvor zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Screening durch einen lokalen Test oder durch das Zentrallabor bestimmt wurde. Anmerkungen: a. Nur PCR und NGS-basierte lokale Testergebnisse werden akzeptiert. b. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt des Phase-III-Teils der Studie bei insgesamt 37 Patienten die BRAF-V600E-Mutation nicht durch das Zentrallabor bestätigt werden kann (aus jeglichem Grund, einschließlich fehlende Übereinstimmung und unzureichend vorhandenes Gewebe) oder wenn es bei 18 Patienten eine Diskonkordanz zwischen dem lokalen Labor und dem Zentrallabor gibt (d. h. keine BRAF-V600E-Mutation gemäß Zentrallabor), muss für alle nachfolgenden Patienten vor Studieneinschluss der BRAF-V600E-Mutationsstatus durch das Zentrallabor bestimmt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c. Wenn ein endgültiges Ergebnis (positiv oder negativ) aus dem Zentrallabor vorliegt, kann die zentrale Testung nicht wiederholt werden, um eine Diskonkordanz mit dem lokalen Ergebnis zu beheben. d. Wenn das Ergebnis des Zentrallabors nicht eindeutig ist oder die Probe für die Testung als unzureichend erachtet wird, können zusätzliche Proben eingereicht werden. e. Ergebnisse aus lokalen Laboratorien mit Einschluss von mehr als einem Patienten mit diskonkordanten Ergebnissen werden nicht für den weiteren Patienteneinschluss akzeptiert. f. Zentren mit mehr als 2 randomisierten Patienten mit nicht eindeutigen Ergebnissen nach Inkrafttreten der Protokollversion 6 sind verpflichtet, alle nachfolgenden Patienten nur auf der Grundlage zentraler Laboruntersuchungsergebnisse einzuschließen. 5. Verfügbarkeit einer ausreichenden Menge an repräsentativen Tumorproben (primär oder metastatisch, Archivgewebe oder neu gewonnen) zur Bestimmung des BRAF- und KRAS-Mutationsstatus für das bestätigende Zentrallabor (mindestens 6 Schnitte; optimal bis zu 15 Schnitte). Anmerkung: Im Falle von Patienten, die auf der Grundlage eines lokalen BRAF-Mutationstests eingeschlossen werden, müssen die Tumorproben dem Zentrallabor so schnell wie möglich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung zum molekularen Prescreening für die BRAF-Testung übermittelt werden. Der BRAF-Status muss spätestens 30 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation bestätigt werden. Stellt das Zentrallabor fest, dass die Probe für die Analyse unzureichend ist, kann eine zweite Probe vorgelegt werden. 6. Eignung für die Behandlung mit Cetuximab gemäß lokalem Label bezüglich des RAS-Tumorstatus. 7. Krankheitsprogression nach einer oder zwei Vortherapien im metastasierten Setting. Anmerkungen: a. Ein Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter Therapie gilt als metastasierte Erkrankung. b. Patienten, die zwei Vortherapien erhalten haben (d. h. diejenigen, die sich in der Studie in der Drittlinie befinden), müssen zuvor Oxaliplatin erhalten haben oder Oxaliplatin muss angeboten und abgelehnt worden sein, es sei denn, es war kontraindiziert. c. Eine Erhaltungstherapie im metastasierten Setting wird nicht als separates Regime betrachtet. d. Im Phase-III-Teil der Studie wird die Anzahl an Patienten mit zwei Vortherapien auf 215 limitiert (35% der insgesamt randomisierten Patienten). Patienten mit zwei Vortherapien, die sich zum Zeitpunkt des Erreichens dieses Limits im Screening befinden, dürfen die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie fortsetzen, wenn sie ansonsten als geeignet eingestuft werden. 8. Nachweis einer messbaren oder auswertbaren nicht messbaren Erkrankung gemäß RECIST V1.1. 9. ECOG-PS 0 oder 1. 10. Angemessene Knochenmarkfunktion, gekennzeichnet durch Folgendes bei Screening: a. ANC ≥1,5 × 10^9/l; b. Thrombozyten ≥100 × 10^9/l; c. Hämoglobin ≥9,0 g/dl. Anmerkung: Transfusionen sind zulässig, sofern der Patient in den letzten 4 Wochen nicht mehr als 2 Bluttransfusionen erhalten hat, um dieses Kriterium zu erfüllen. 11. Adäquate Nierenfunktion mit Serumkreatinin ≤1,5 × ULN, oder nach Cockroft-Gault berechnete oder direkt gemessene CrCl ≥50 ml/min bei Screening. 12. Adäquate Elektrolytwerte zu Baseline, definiert als Serum-Kalium- und Magnesiumspiegel innerhalb der institutionellen Normwerte (Anmerkung: eine Ersatztherapie zur Erzielung ausreichender Elektrolytwerte ist zulässig). 13. Adäquate Leberfunktion, gekennzeichnet durch Folgendes bei Screening: a. Gesamtbilirubin im Serum ≤1,5 × ULN und <2 mg/dl Anmerkung: ein Gesamtbilirubin im Serum >1,5 × ULN ist zulässig, wenn der indirekte Bilirubinspiegel bei ≤1,5 × ULN liegt; b. ALT und/oder AST ≤2,5 × ULN, oder ≤5 × ULN bei Vorhandensein von Lebermetastasen. 14. Adäquate Herzfunktion, gekennzeichnet durch Folgendes bei Screening: a. LVEF ≥50% bestimmt durch einen MUGA-Scan oder ECHO; b. Mittlerer QTcF-Wert ≤480 msec (nach Fridericia-Formel; dreimalige Messung). 15. Fähigkeit orale Medikamente einzunehmen. 16. Bereitschaft und Fähigkeit geplante Visiten, den Behandlungsplan, Labortests und andere Studienprozeduren einzuhalten. 17. Patientinnen müssen entweder seit mindestens 1 Jahr postmenopausal, oder seit mindestens 6 Wochen chirurgisch steril sein, oder sie müssen sich – wenn sie gebärfähig sind – verpflichten, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft ab Screening bis zum Follow-up zu vermeiden. Anmerkung: gemäß Protokoll definierte, zulässige Verhütungsmethoden müssen den Patienten mitgeteilt werden und deren Verständnis muss bestätigt werden. Alle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Frauen müssen zu Screening einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen. 18. Männliche Patienten müssen sich verpflichten, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um zu vermeiden, dass sie ab Screening und bis 90 Tage nach der Beendigung der Therapie ein Kind zeugen. Anmerkung: gemäß Protokoll definierte, zulässige Verhütungsmethoden müssen den Patienten mitgeteilt werden und deren Verständnis muss bestätigt werden. 19. Patienten, die unter Vormundschaft oder Teilvormundschaft stehen, können eingeschlossen werden, es sei denn, dies ist durch lokale Gesetze oder durch die lokale/zentrale Ethikkommissionen verboten (z. B. Frankreich, Deutschland). Falls ein solcher Einschluss zulässig ist, sind alle gesetzlich vorgeschriebenen Verfahren einzuhalten. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorbehandlung mit jeglichem RAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor, Cetuximab, Panitumumab oder anderen EGFR-Inhibitoren. 2. Frühere Überempfindlichkeit gegenüber oder Toxizität von Irinotecan, die auf eine Intoleranz gegenüber Irinotecan 180 mg/m^2 alle 2 Wochen hindeutet. 3. Symptomatische Hirnmetastasen. Anmerkung: bezüglich Hirnmetastasen vorbehandelte sowie diesbezüglich unvorbehandelte Patienten können eingeschlossen werden, wenn diese ohne Erfordernis einer Kortikoid- oder Antiepileptika-Therapie asymptomatisch sind; Hirnmetastasen müssen für ≥4 Wochen stabil sein, die Bildgebung (z. B. MRT oder CT) darf keinen Hinweis auf progrediente Hirnmetastasen bei Screening ergeben. 4. Leptomeningeale Erkrankung. 5. Vorgeschichte oder aktueller Nachweis einer RVO oder aktuelle Risikofaktoren für eine RVO (z. B. unkontrolliertes Glaukom oder okuläre Hypertension, Vorgeschichte eines Hyperviskositäts- oder Hyperkoagulabilitätssyndroms). 6. Verwendung von pflanzlichen Medikamenten/Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten oder Lebensmitteln, die starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4/5 sind ≤1 Woche vor dem Start der Studientherapie. 7. Vorgeschichte einer akuten oder chronischen Pankreatitis. 8. Vorgeschichte einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder Morbus Crohn, die/der eine medizinische Behandlung erfordert (immunmodulatorische oder immunsuppressive Medikamente oder Operation) ≤12 Monate vor der Randomisierung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Beeinträchtigte kardiovaskuläre Funktion oder klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich der Folgenden: a. Vorgeschichte eines akuten Myokardinfarkts, eines akuten Koronarsyndroms (inklusive instabiler Angina, CABG, Koronarangioplastie oder Stenting) ≤6 Monate vor dem Start der Studienbehandlung. b. Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (d. h., Grad 2 oder höher), Vorgeschichte oder aktueller Nachweis einer klinisch relevanten Herzrhythmusstörung und/oder Erregungsleitungsstörung ≤6 Monate vor dem Start der Studienbehandlung, mit Ausnahme von Vorhofflimmern und paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie. 10. Unkontrollierter Hypertonus definiert als anhaltende Erhöhung des systolischen Blutdrucks ≥150 mmHg oder des diastolischen Blutdrucks ≥100 mmHg trotz aktueller Therapie. 11. Leberfunktionfunktionstörung, definiert als Child-Pugh Klasse B oder C. 12. Beeinträchtigte Magen-Darm-Funktion oder Erkrankung, die die Absorption von Encorafenib oder Binimetinib beeinträchtigt (z. B. ulzeröse Erkrankungen, unkontrolliertes Erbrechen, Malabsorptionssyndrom, Dünndarmresektion mit verminderter Darmresorption). 13. Gleichzeitige oder frühere andere Malignität innerhalb von 5 Jahren vor Studieneintritt, mit Ausnahme von geheiltem Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächlichem Harnblasenkarzinom, intraepithelialem Prostataneoplasma, in-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder andere nicht invasive oder indolente Malignitäten ohne Zustimmung des Sponsors. 14. Vorgeschichte thromboembolischer oder zerebrovaskulärer Ereignisse ≤6 Monate vor Beginn der Studienbehandlung, einschließlich transitorisch ischämischer Attacken, zerebrovaskulärer Schädigung, tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie. 15. Gleichzeitige neuromuskuläre Erkrankung, die potenziell mit einer erhöhten CK verbunden ist (z. B. inflammatorische Myopathien, Muskeldystrophie, amyotrophe Lateralsklerose, spinale Muskelatrophie). 16. Behandlung mit einem der Folgenden: a. Zyklische Chemotherapie innerhalb eines Zeitraums, der kürzer war als die für diese Behandlung verwendete Zykluslänge (z. B. 6 Wochen für Nitrosoharnstoff, Mitomycin-C) vor Beginn der Studienbehandlung. b. Biologische Therapie (z. B. Antikörper) mit Ausnahme von Bevacizumab oder Aflibercept, kontinuierliche oder intermittierende niedermolekulare Therapeutika oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		andere Prüfpräparate innerhalb von ≤5 Halbwertszeiten oder ≤4 Wochen (je nachdem, was kürzer ist) vor Start der Studienbehandlung. c. Bevacizumab oder Aflibercept Therapie ≤3 Wochen vor Start der Studienbehandlung. d. Strahlentherapie, die >30% des Knochenmarks umfasste. 17. Residuelle CTCAE-Toxizität ≥Grad 2 basierend auf irgendeiner vorherigen Antitumortherapie, mit Ausnahme von Grad 2 Alopezie oder Grad 2 Neuropathie. 18. Bekannte Vorgeschichte einer HIV-Infektion. 19. Aktive Hepatitis B oder C Infektion. 20. Bekannte Vorgeschichte eines Gilbertsyndroms oder Vorliegen eines der folgenden Genotypen: UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28 oder UGT1A1*6/*28. 21. Bekannte Kontraindikation bezüglich Cetuximab oder Irinotecan in den geplanten Dosierungen; siehe aktuelle Fachinformation von Cetuximab und Irinotecan oder ggf. lokales Label sofern verfügbar. 22. Derzeitige Behandlung mit einem nicht topischen Medikament, das bekanntermaßen ein starker Inhibitor von CYP3A4 ist. Patienten, die entweder diese Behandlung beenden oder mindestens 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung zu einem anderen Medikament wechseln, sind geeignet. 23. Begleitende Anwendung von Johanniskraut (Hypericum perforatum). 24. Andere schwere, akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankungen oder Laboranomalien, die das mit der Teilnahme an einer Studie oder der Verabreichung der Studienmedikamente verbundene Risiko erhöhen oder die die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen können und die – nach Ansicht des Prüfarztes – den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für die Studie machen würden. 25. Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven hCG-Test oder Stillzeit (Laktation). 26. Vorheriger Einschluss in diese klinische Studie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 221 klinischen Zentren durchgeführt: 111 Zentren in Europa, 36 Zentren in Nordamerika und 74 Zentren in ausgewählten Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten folgende Interventionen (1 Zyklus = 28 Tage): <u>Safety-Lead-In und Triplett-Arm (ENCO/BINI/CETUX):</u> • Encorafenib: 300 mg (4 × 75 mg Kapsel) QD p.o. • Binimetinib: 45 mg (3 × 15 mg Tablette) BID p.o. • Cetuximab: 400 mg/m^2 KOF initiale Dosis (120-min i.v. Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus), gefolgt von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		250 mg/m² KOF (60-min i.v. Infusion) einmal wöchentlich <u>Duplett-Arm (ENCO/CETUX):</u> • Encorafenib: 300 mg (4 × 75 mg Kapsel) QD p.o. • Cetuximab: 400 mg/m² KOF initiale Dosis (120-min i.v. Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus), gefolgt von 250 mg/m² KOF (60-min i.v. Infusion) einmal wöchentlich <u>Kontroll-Arm (Irinotecan/Cetuximab oder FOLFIRI/Cetuximab):</u> Wahl des Prüfarztes zwischen den genannten Optionen • Irinotecan: 180 mg/m² KOF (90-min i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15 • Cetuximab: 400 mg/m² KOF initiale Dosis (120-min i.v. Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus), gefolgt von 250 mg/m² KOF (60-min i.v. Infusion) einmal wöchentlich ODER • Irinotecan: 180 mg/m² KOF (90-min i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15 • Folinsäure: 400 mg/m² KOF (120-min i.v. Infusion oder gemäß Standard der Institution) an Tag 1 und 15 • 5-Fluoruracil: 400 mg/m² KOF (initialer i.v. Bolus nicht länger als 15-min), dann 1.200 mg/m² KOF/d x 2 Tage als kontinuierliche i.v. Infusion (gesamt 2.400 mg/m² KOF über 46-48 Stunden) an Tag 1 und 15 • Cetuximab: 400 mg/m² KOF initiale Dosis (120-min i.v. Infusion an Tag 1 des 1. Zyklus), gefolgt von 250 mg/m² KOF (60-min i.v. Infusion) einmal wöchentlich
6	Zielkriterien (es werden nur die für den Phase-III Teil der Studie relevanten Zielkriterien angegeben)	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien</u> • OS Triplett vs. Kontrolle • Bestätigte ORR* (BICR) Triplett vs. Kontrolle <u>Sekundäres Schlüsselzielkriterium</u> • OS Duplett vs. Kontrolle <u>Andere sekundäre Zielkriterien</u> • Bestätigte ORR* (Prüfarzt) Triplett vs. Kontrolle • Bestätigte ORR* (BICR und Prüfarzt) Duplett vs. Kontrolle • PFS* (BICR und Prüfarzt) Triplett vs. Kontrolle • PFS* (BICR und Prüfarzt) Duplett vs. Kontrolle • OS Triplett vs. Duplett

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestätigte ORR* (BICR und Prüfarzt) Triplett vs. Duplett • PFS* (BICR und Prüfarzt) Triplett vs. Duplett • DOR* (BICR und Prüfarzt) Triplett vs. Kontrolle, Duplett vs. Kontrolle und Triplett vs. Duplett • TTR* (BICR und Prüfarzt) Triplett vs. Kontrolle, Duplett vs. Kontrolle und Triplett vs. Duplett • Sicherheit und Verträglichkeit im Triplett, Duplett und Kontrolle • Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D, PGIC) Triplett vs. Kontrolle, Duplett vs. Kontrolle, Triplett vs. Duplett • Modell-basierte PK-Parameter von Encorafenib, Binimetinib und seinem aktiven Metaboliten sowie Cetuximab • Modell-basierte PK-Untersuchungen bezüglich Medikamenteninteraktionen zwischen Encorafenib, Binimetinib, dem aktiven Metaboliten von Binimetinib und Cetuximab *gemäß RECIST V1.1
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um den unerfüllten medizinischen Bedarf in der vorliegenden Indikation so schnell wie möglich zu decken, wurde dem randomisierten Teil der Studie mit Protokoll Version 6.0 (19. September 2018) ein zweiter primärer Endpunkt hinzugefügt: bestätigtes ORR (BICR) ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle. Die Analyse wurde geplant, sobald alle der folgenden Kriterien erfüllt waren: ca. 9 Monate nach der Randomisierung des 330. Patienten (um Patienten mit Tumoransprechen ca. 6 Monate nachverfolgt zu haben), ≥188 OS-Ereignisse kombiniert im ENCO/BINI/CETUX- und Kontroll-Arm (d. h. ca. 70% der erforderlichen Ereignisse), und ≥169 OS-Ereignisse kombiniert im ENCO/CETUX- und Kontroll-Arm (d. h. ca. 50% der erforderlichen Ereignisse). Dieses zweite primäre Ziel wurde hinzugefügt, weil der Nachweis einer hohen Rate an dauerhaftem Ansprechen und/oder eines positiven Effekts auf das OS die Grundlage für die Zulassung in einigen Regionen sein könnte, was entsprechend der vorliegenden Situation eines hohen unerfüllten medizinischen Bedarfs zu einem früheren Zugang für Patienten führen kann. Entsprechend wurde mit dieser Protokolländerung die Bewertung der Tumorbildgebungsdaten mittels BICR hinzugefügt, um den primären Phase-III-Endpunkt der bestätigten ORR nach BICR (ENCO/BINI/CETUX vs. Kontrolle) sowie entsprechende sekundäre Wirksamkeitsanalysen von ORR, PFS, DOR und TTR zu ermöglichen.
7	Fallzahl (es werden nur die für den Phase-III Teil relevanten Angaben dargestellt)	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Überlegungen zu der ursprünglichen Fallzahlplanung für den randomisierten Phase-III-Teil der Studie basierten auf East® Version 6.3.1 (Cytel). Für Protokoll Version 7.0 wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		East® Version 6.4 (Cytel) für die Berechnung der Power verwendet. Das OS und ORR (BICR) des Triplett-Arms im Vergleich zum Kontroll-Arm sind die primären Endpunkte des Phase-III-Teils der Studie. Historische Daten zeigen für FOLFIRI kombiniert mit einem anderen EGFR-Inhibitor (Panitumumab) bei mKRK mit BRAF-Mutation ein medianes OS von ca. 5 Monaten. Auf Basis der publizierten Daten wird von einem nur geringfügigen Unterschied zwischen der Wirksamkeit einer Irinotecan-Monotherapie und FOLFIRI ausgegangen. Darüber hinaus zeigen die verfügbaren Daten, dass bei für eine Zweit- und Drittlinie geeigneten Patienten mit oder ohne vorheriger Irinotecan-Therapie ein ähnliches PFS und OS mit Standardtherapieansätzen erreicht wird. Basierend auf diesen Ergebnissen wird davon ausgegangen, dass beide Kontroll-Arm-Optionen ein medianes Überleben von 5 Monaten aufweisen. Während des randomisierten Phase-III-Teils der Studie sollten geeignete Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert werden, so dass ca. 205 Patienten ENCO/BINI/CETUX (Triplett-Arm), ca. 205 Patienten ENCO/CETUX (Duplett-Arm) und ca. 205 Patienten Irinotecan/Cetuximab oder FOLFIRI/Cetuximab (Kontroll-Arm) erhalten würden. Der Anteil der Patienten in Drittlinie (d. h. diejenigen, die nach zwei Vortherapien eine Progression aufwiesen) wurde auf 35% der gesamten randomisierten Population begrenzt (im Protokoll auf 215 Patienten geschätzt, wobei insgesamt mit 615 randomisierten Patienten geplant wurde), um die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse sicherzustellen. Patienten, die nach zwei Vortherapien eine Progression aufwiesen und zum Zeitpunkt des Erreichens des Grenzwerts von 35% in das Screening aufgenommen wurden, sollten die Möglichkeit erhalten, die Studie fortzusetzen, wenn sie anderweitig als geeignet eingestuft wurden. Die Tatsache, dass bis zu 35% der randomisierten Patienten eine Progression nach zwei vorherigen Therapieschemata aufweisen durften, stellte eine ausreichende Fallzahl dar, um die Ergebnisse unter Einbeziehung anderer relevanter Stratifikationsfaktoren in allen Subgruppen angemessen zu verallgemeinern. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), früherer Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung). Die Anzahl der Patienten, die für den randomisierten Phase-III-Teil der Studie benötigt wurde, wurde durch den sekundären Schlüsselendpunkt OS des Duplett-Arms im Vergleich zum Kontroll-Arm bestimmt. Die Studie wurde gepowert, um für diesen Vergleich eine Verbesserung von 2,1 Monaten zu detektieren (7,1 Monate vs. 5 Monate; HR = 0,70). Bei Vorliegen von 338 Ereignissen hat die Studie eine Power von ca. 90%, um diese Verbesserung mittels eines gruppen-sequentiellen Designs und einem Alpha von 0,025 (einseitig) zu erfassen. Unter der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Annahme, dass die Anzahl an Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, mit der Zeit zunimmt, bevor sie maximal 25 Patienten/Monat erreicht (d. h. die Dauer der Rekrutierung ca. 25 Monate beträgt) und einem Lost-to-follow-up von 5%, wurden etwa 615 Patienten benötigt, um 338 Ereignisse zu beobachten. Bei 338 Ereignissen würde die Nullhypothese (OS im Duplett-Arm ist gleich oder schlechter als im Kontroll-Arm) abgelehnt, wenn HR kleiner (d. h. besser) als 0,81 wäre. Die finale OS-Analyse ist geplant, sobald mindestens 268 Ereignisse im Triplett-Arm + Kontroll-Arm und mindestens 338 Ereignisse im Duplett-Arm + Kontroll-Arm beobachtet wurden. Dies wird voraussichtlich etwa 33 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erreicht (d. h. ca. 8 Monate nach Abschluss der Randomisierung). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse werden ca. 333 OS-Ereignisse im Triplett-Arm + Kontroll-Arm erwartet, jedoch werden lediglich die ersten 268 OS-Ereignisse in die finale Analyse eingeschlossen. Mit diesen 268 Ereignissen erreicht die Studien eine Power von ca. 90% um ein HR von 0,67 (medianes OS 7,5 vs. 5 Monate) im Vergleich des Tripletts vs. Kontrolle nachzuweisen, auf einem Alpha-Niveau von 0,025 (einseitig). Die Nullhypothese (OS im Triplett-Arm ist gleich oder schlechter als im Kontroll-Arm) würde abgelehnt, wenn HR kleiner (d. h. besser) als 0,79 wäre. Im Rahmen der initialen Analyse der Studie erfolgte die Primäranalyse des ORR (BICR) für den Vergleich Triplett vs. Kontrolle basierend auf den ersten 330 randomisierten Patienten. Basierend auf historischen Daten wurde ein ORR im Kontroll-Arm von ca. 10% angenommen. Eine Fallzahl von 110 Patienten pro Arm liefert eine Power von 88%, um einen absoluten Unterschied von 20% in der ORR zu detektieren, unter der Annahme eines ORR von 10% im Kontroll-Arm und eines ORR von 30% im Triplett-Arm auf einem Alpha-Niveau von 0,005 (einseitig). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wird erwartet, dass etwa 333 OS-Ereignisse im Triplett-Arm + Kontroll-Arm auftreten werden, aber nur die ersten 268 OS-Ereignisse werden in die Primäranalyse einbezogen. Bei 268 Ereignissen wird die Power ca. 90% betragen, um ein HR = 0,67 (Median OS von 7,5 Monaten vs. 5 Monaten) zu erkennen. Die Nullhypothese (OS im Triplett-Arm ist gleich oder schlechter als OS im Kontroll-Arm) wird abgelehnt, wenn HR kleiner (d. h. besser) als 0,79 ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse war eine Interimsanalyse für die Überlegenheit oder (nicht verbindlicher) „Futility“ des Endpunkts OS für den Vergleich Triplett vs. Kontrolle basierend auf allen verfügbaren Daten geplant. „Futility“- und Überlegenheitsgrenzen für die OS Interims- und finale Analyse wurden mit Hilfe einer Lan-DeMets spending function mit Approximation an O’Brien-Fleming Abbruchgrenzen konstruiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt, die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte gemäß einer computergestützten zentralen Randomisierungsliste unter Verwendung eines IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Baseline ECOG-PS (0 vs. 1), früherer Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und der Herkunft von Cetuximab (US-Zulassung vs. EU-Zulassung). Das Zuteilungsverhältnis betrug 1:1:1. Die Anzahl der Patienten in der Drittlinie (diejenigen, die 2 Vortherapien erhalten haben), die in den Phase-III-Teil der Studie randomisiert wurden, wurde auf 215 Patienten (35% der gesamten randomisierten Patienten) begrenzt, um die Verallgemeinerbarkeit der Studie zu gewährleisten. Patienten mit 2 Vortherapien, die sich zum Zeitpunkt des Erreichens dieses Limits im Screening befanden, durften die Studie fortsetzen, wenn sie ansonsten als geeignet eingestuft wurden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte gemäß einer computergestützten zentralen Randomisierungsliste unter Verwendung eines IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt, die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte gemäß einer computergestützten zentralen Randomisierungsliste unter Verwendung eines IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. a. Nein b. Nein c. Nein, jedoch beurteilte ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) die Endpunkte ORR, DOR und PFS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden (es werden nur die für den Phase-III-Teil relevanten Angaben dargestellt)	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> Das *FAS* besteht aus allen randomisierten Patienten. Gemäß des ITT-Prinzips werden die Patienten entsprechend dem Behandlungsarm und dem Stratum analysiert, zu dem sie randomisiert wurden. Das *Safety Set* besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten und mindestens eine Bewertung nach der Behandlung haben, die auch den Tod einschließen konnte. Die Patienten werden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert. Patienten, welche lediglich für einen Teil der Behandlungsperiode die falsche Studientherapie erhalten haben, werden entsprechend der Randomisierung ausgewertet; Patienten, die für die gesamte Behandlungsperiode die falsche Studientherapie erhalten haben, werden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert. Das *Phase 3 Response Efficacy Set* besteht aus den ersten 330 randomisierten Patienten und allen weiteren Patienten, die am selben Tag wie der 330. randomisierte Patient randomisiert wurden. Das *PPS* besteht aus allen Patienten des FAS, bei denen keine größeren Protokollabweichungen erfolgten (oder andere Kriterien, die die Wirksamkeitsergebnisse maßgeblich beeinflussen könnten) und die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben. Gründe für den Ausschluss aus PPS sind: • Kein histologisch oder zytologisch bestätigtes mKRK • Kein positives Testergebnis bezüglich der BRAF-V600E-Mutation in der Zentrallaboruntersuchung • Vorbehandlung mit jeglichem RAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor, Cetuximab, Panitumumab oder anderen EGFR-Inhibitoren • ECOG-PS ≥3 zur Baseline (d. h. mindestens 2 Stufen schlechter als in den Einschlusskriterien festgelegt) • Erhaltene Studientherapie entspricht nicht der Randomisierung Das *PK Set* besteht aus alle Patienten des Safety Set, die mindestens eine PK-Blutabnahme nach Dosisverabreichung mit zugehörigen bioanalytischen Ergebnissen hatten. Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlichen Behandlung und der erhaltenen Dosis analysiert.

		Analyse der Wirksamkeit: Die primäre Analyse des primären Endpunkts ORR (Triplett-Arm vs. Kontroll-Arm) wurde anhand des Phase 3 Response Efficacy Set berechnet. Sofern nicht anders angegeben, wurden andere Wirksamkeitsanalysen für Phase-III-Patienten auf Basis des FAS durchgeführt. Die primären Wirksamkeitsendpunkte sind ORR (BICR; Triplett vs. Kontrolle) und OS (Triplett vs. Kontrolle). Der sekundäre Schlüssel-Wirksamkeitsendpunkt ist OS (Duplett vs. Kontrolle). Andere sekundäre Endpunkte umfassen ORR (Prüfarzt; Triplett vs. Kontrolle); ORR (BICR und Prüfarzt; Duplett vs. Kontrolle) und PFS (BICR und Prüfarzt; Triplett vs. Kontrolle; Duplett vs. Kontrolle), OS (Triplett vs. Duplett), ORR (BICR und Prüfarzt; Triplett vs. Duplett), DOR (BICR und Prüfarzt; Triplett vs. Kontrolle, Duplett vs. Kontrolle, Triplett vs. Duplett) und TTR (BICR und Prüfarzt; Triplett vs. Kontrolle, Duplett vs. Kontrolle, Triplett vs. Duplett). Die Typ-I-Fehlerrate für die primären Endpunkte wurde mit einem von Wiens und Dmitrienko (2005) beschriebenen Fall-back-Verfahren kontrolliert. Dem primären Endpunkt ORR (Triplett vs. Kontrolle) wurde ein Alpha-Fehler von 0,005 (einseitig) zugeordnet. Der verbleibende Alpha-Fehler von 0,020 (einseitig) wurde dem zweiten primären Endpunkt OS (Triplett vs. Kontrolle) zugeordnet. Wenn der p-Wert der primären Analyse des ORR-Vergleichs (Triplett vs. Kontrolle) <0,005 beträgt, so wird dem OS-Vergleich (Triplett vs. Kontrolle) der gesamte Alpha-Fehler von 0,025 zugeordnet; andernfalls wird hierfür der Alpha-Fehler von 0,020 verwendet. Der sekundäre Schlüsselendpunkt OS (Duplett vs. Kontrolle) wird ebenso formell getestet. Um die Typ-I-Gesamtfehlerrate zu kontrollieren, wird ein Gatekeeping-Verfahren mit hierarchischen Tests verwendet. Wenn das OS (Triplett vs. Kontrolle) zur Interims- oder zur finalen Analyse signifikant ist, werden die folgenden Tests sequentiell durchgeführt, jeder zum selben Alpha-Fehler, das dem OS-Test Triplett vs. Kontrolle zugeteilt wurde: 1. OS Duplett vs. Kontrolle 2. ORR (BICR) Duplett vs. Kontrolle 3. PFS (BICR) Triplett vs. Kontrolle 4. PFS (BICR) Duplett vs. Kontrolle Soweit irgendeiner dieser Tests nicht signifikant ausfallen sollte, so würden alle nachfolgenden Analysen rein deskriptiv und mittels nominaler p-Werte ausgewertet werden. Die o. g. Teststrategie ist in Abbildung 4-291 dargelegt. Analyse der Sicherheit: Alle Sicherheitsanalysen wurde basierend auf dem Safety Set durchgeführt. UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert und gemäß CTCAE Version 4.03 in Schweregrade klassifiziert. Für UE, bei denen der Schweregrad nicht durch CTCAE definiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		war, mussten die Schweregrade leicht, mittel, schwer, lebensbedrohlich oder tödlich, entsprechend den Kategorien 1 bis 5 verwendet werden. Alle Laborwerte wurden in Einheiten des SI umgerechnet. Die Labordaten wurden gegebenenfalls programmiertechnisch klassifiziert in CTCAE-Grade gemäß CTCAE Version 4.03.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Präspezifizierte Subgruppenanalysen:</u> Für OS und PFS (BICR; basierend auf dem FAS) und für ORR (BICR; basierend auf dem Phase 3 Response Efficacy Set) waren folgende Subgruppenanalyse präspezifiziert: • ECOG-PS (0 vs. 1) • Frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) • Herkunft von Cetuximab (US-Zulassung vs. EU-Zulassung) • Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) • Anzahl an Vortherapien (1 vs. 2) • Abstammung (kaukasisch vs. nicht kaukasisch) • Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) • Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Anzahl betroffener Organe (≤2 vs. ≥3) • MSI (hoch vs. normal) • BRAF-V600E-Mutation gemäß zentraler Beurteilung (positiv vs. negativ/Ergebnis der Bestimmung unklar) • CEA zu Baseline (≤ULN vs. >ULN) • CRP zu Baseline (≤ULN vs. >ULN) • Resektionsstatus des Primärtumors (keine Resektion/Teilresektion vs. komplette Resektion) • Tumorlokalisation (links vs. rechts) • Vorhandensein von Lebermetastasen zu Baseline, basierend auf der Beurteilung von Ziel- und Nicht-Zielläsionen (ja vs. nein). Für OS sowie für PFS, ORR, DOR und TTR (jeweils BICR und Prüfarzt) basierend auf dem FAS und für ORR (BICR und Prüfarzt) basierend auf dem Phase 3 Response Efficacy Set: • Japanische Subgruppe (in Japan randomisierte Patienten) • Koreanische Subgruppe (in Korea randomisierte Patienten) Für die UE-Analyse waren folgende Subgruppenanalyse präspezifiziert: • Abstammung (asiatisch vs. weiß vs. andere); Anmerkung: Jeder Patient mit Mehrfachangaben wird der Kategorie „andere“ zugeordnet • Alter (<65 vs. ≥65 und <75 vs. ≥75 Jahre) bei Screening • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Anzahl an Vortherapien (1 vs. 2) • Resektionsstatus des Primärtumors (keine Resektion/Teilresektion vs. komplette Resektion)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Lebermetastasen zu Baseline, basierend auf Krankheitsmerkmalen oder Tumorläsion (keine Lebermetastasen vs. Lebermetastasen und AST und ALT <3 x ULN vs. Lebermetastasen und AST und/oder ALT ≥3 x ULN) • Japanische Subgruppe (in Japan randomisierte Patienten) • Koreanische Subgruppe (in Korea randomisierte Patienten) Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für die Dauer der Exposition präspezifiziert: • Alter (<65 vs. 65-74 vs. 75-84 vs. ≥85 Jahre) bei Screening • Abstammung (asiatisch vs. weiß vs. andere); Anmerkung: Jeder Patient mit Mehrfachangaben wird der Kategorie „andere“ zugeordnet. • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Anzahl an Vortherapien (1 vs. 2) • Resektionsstatus des Primärtumors (keine Resektion/Teilresektion vs. komplette Resektion) • Lebermetastasen zu Baseline, basierend auf Krankheitsmerkmalen oder Tumorläsion (keine Lebermetastasen vs. Lebermetastasen und AST und ALT <3 x ULN vs. Lebermetastasen und AST und/oder ALT ≥3 x ULN) • Kardiales Risiko zu Baseline (ja vs. nein) Anmerkung: wenn der Patient Bluthochdruck, Diabetes, Hyperlipidämie, Herzerkrankungen, Arteriosklerose und/oder ischämische Herzerkrankungen im eCRF unter „Medical History“ aufweist, wird davon ausgegangen, dass der Patient kardiales Risiko zu Baseline aufweist. • Ethnie (hispanisch oder latino vs. nicht hispanisch oder nicht latino) • Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu Baseline basierend auf der geschätzten CrCl: o Normal (CrCl >90 ml/min) o Milde Beeinträchtigung (CrCl zwischen 60 und 90 ml/min) o Moderate Beeinträchtigung (CrCl zwischen 30 und <60 ml/min) o Schwere Beeinträchtigung (CrCl <30 ml/min) • Japanische Subgruppe (in Japan randomisierte Patienten) • Koreanische Subgruppe (in Korea randomisierte Patienten) Die folgenden Subgruppenanalysen werden für neu auffallende hepatische Toxizitäten durchgeführt, basierend auf den Baseline-Daten (im eCRF unter Krankheitscharakteristika oder Tumorläsion erfasst): Keine Lebermetastasen vs. Lebermetastasen und AST und ALT <3 x ULN vs. Lebermetastasen und AST und/oder ALT ≥3 x ULN.

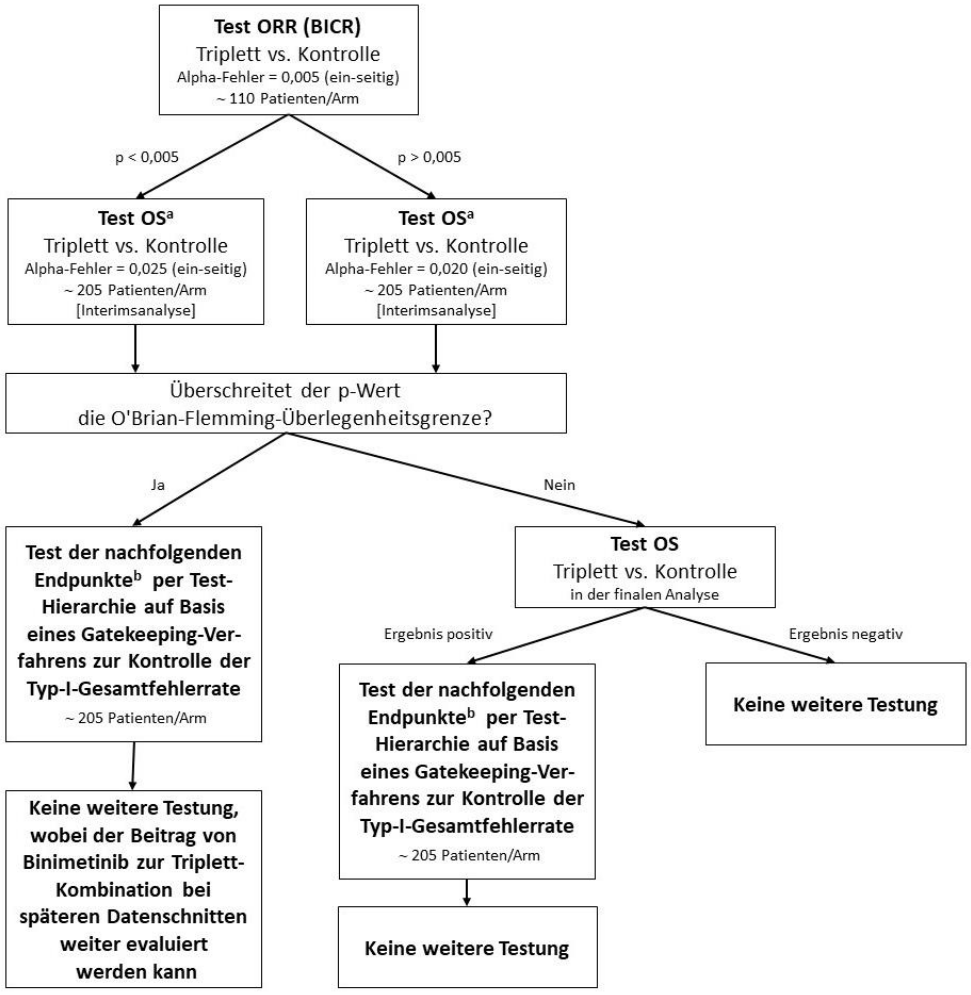
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
Resultate				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)			
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden		ENCO/BINI/ CETUX	ENCO/CETUX	Kontrolle
		a)	224	220	221
		b)	222	216	193
		c)	224 (OS) und 111 (ORR)	Die Analyse des Duplett-Arms war nicht primäres Zielkriterium.	221 (OS) und 107 (ORR)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-292			
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum der ersten Patienteneinwilligung (Safety Lead-in): 09. Oktober 2016 Erster Patient randomisiert in Phase-III: 04. Mai 2017 1. Datenschnitt (geplante primäre Analyse): 11. Februar 2019 2. Datenschnitt (Update-Analyse zur Wirksamkeit): 15. August 2019 Erwartete finale Analyse (nach Erreichung der OS-Ereignisrate von 80%): voraussichtlich ca. QIII-IV/2021			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend.			

a: nach CONSORT 2010.

5-FU: 5-Fluorouracil; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; BID: Zweimal täglich; BINI: Binimetinib; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CABG: Koronararterien-Bypass; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CETUX: Cetuximab; CK: Kreatin-Kinase; CrCl: Kreatinin-Clearance; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A4: Cytochrom P450, Isoform 3A4; eCRF: Elektronischer Fallerfassungsbogen; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOR: Dauer des Ansprechens; ECHO: Echokardiogramm; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; ENCO: Encorafenib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ESP: Spanien; EU: Europäische Union; FA: Folinsäure; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FRA: Frankreich; hCG: Humanes Choriongonadotropin; HIV: Humanes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; ITA: Italien; ITT: Intention To Treat; i.v.: Intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; JSLI: Japanese Safety Lead-in; KOF: Körperoberfläche; KRAS: Kirsten-Rat-Sarcoma-Protoonkogen; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MEK: Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)/Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK) kinase; mKRK: Metastasiertes Kolonkarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MUGA: Mehrstufige Akquisition; NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerasekettenreaktion; PD: Progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PK: Pharmakokinetik; p.o.: Per os/oral; PPS: Per Protocol Set; QD: Einmal täglich; QTcF: Korrigiertes QT-Intervall (nach Fridericia); RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; RAS: Rat Sarcoma Protoonkogen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RVO: Netzhautvenenverschluss; SAP: Statistischer Analyseplan; SI: Internationales Einheitensystem; SLI: Safety Lead-in; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; US: Vereinigte Staaten; wt: Wildtyp		

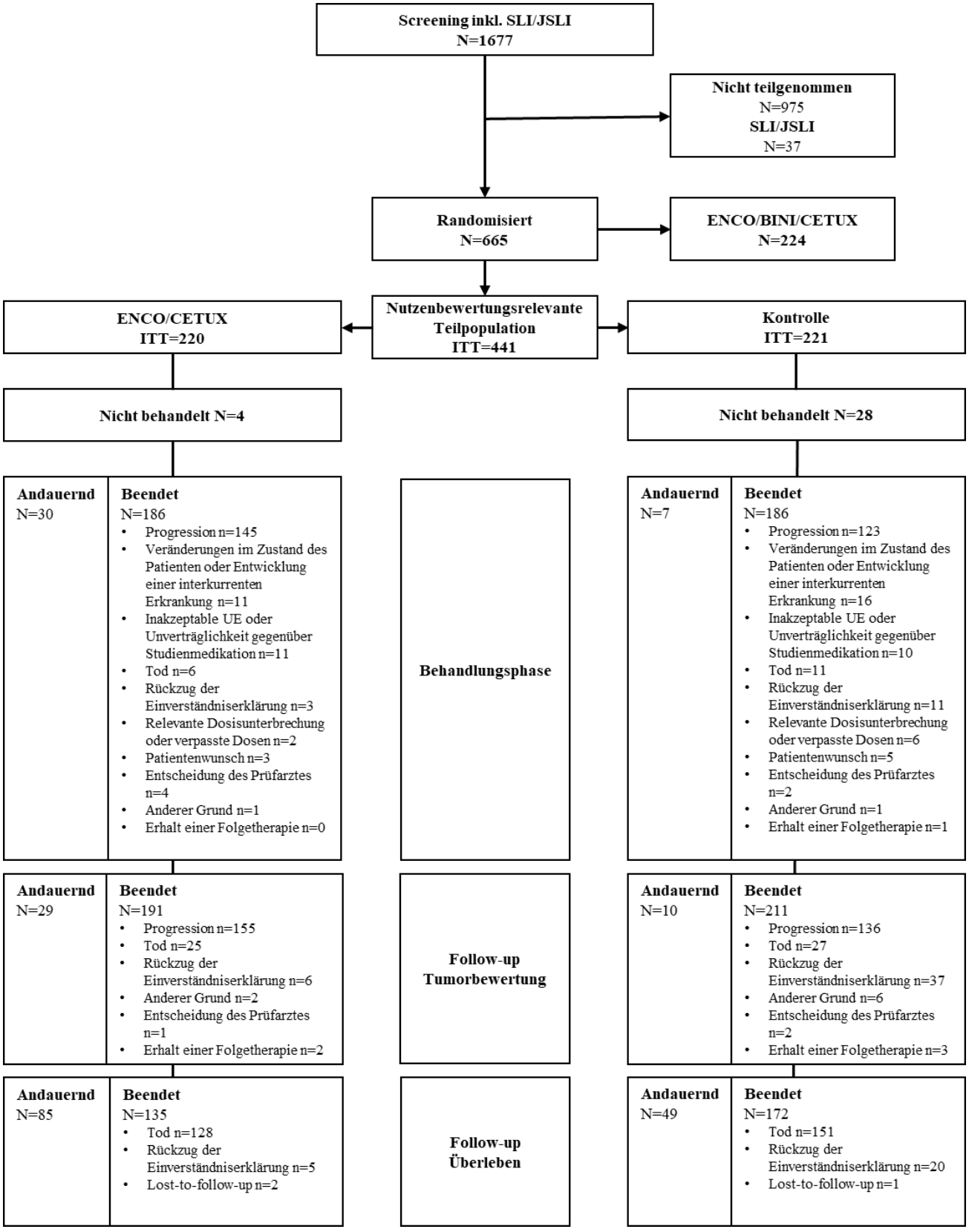
Grafische Darstellung der Teststrategie:



a: es wird eine Lan-DeMets spending function mit Approximation an O'Brien-Fleming Abbruchgrenzen verwendet, um die multiple OS-Testung (d.h. Interims- und finale Analyse) zu berücksichtigen; b: nachfolgende Endpunkte werden in der folgenden Reihenfolge getestet: OS Dublett vs. Kontrolle, ORR (BICR) Dublett vs. Kontrolle, PFS (BICR) Triplett vs. Kontrolle, PFS (BICR) Dublett vs. Kontrolle

Abbildung 4-291: Teststrategie in der BEACON CRC-Studie

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



CETUX: Cetuximab; ENCO: Encorafenib; ITT: Intention To Treat UE: Unerwünschtes Ereignis

Abbildung 4-292: Patientenfluss in der Studie BEACON CRC

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BEACON CRC

Studie: BEACON CRC

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan der Studie BEACON CRC	SAP Version
Studienbericht zur primären Analyse der Studie BEACON CRC	CSR
Addendum zum Studienbericht der Studie BEACON CRC	aCSR
aCSR: Addendum zum klinischen Studienbericht; CSR: Klinischer Studienbericht; SAP: Statistischer Analyseplan	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und zentralisiert mittels eines IWRS, wodurch gewährleistet ist, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene untersucht. Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurden die Endpunkte PFS und Tumoransprechen neben der Beurteilung durch den nicht verblindeten Prüfarzt durch ein verblindetes Komitee (BICR) ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie BEACON CRC als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Gesamtüberleben</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren in der Studie BEACON CRC nicht verblindet. Trotz der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial hier als gering einzuschätzen, da die Erhebung des OS unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt OS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: <u>Progressionsfreies Überleben</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie. Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens basiert auf der Bewertung eines verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse des PFS erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Einschätzung durch den Prüfarzt betrachtet (lokaler Review). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PFS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS in der Studie BEACON CRC ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie. Die primäre Analyse des Tumoransprechens basiert auf der Bewertung eines verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse des Tumoransprechens erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Einschätzung durch den Prüfarzt betrachtet (lokaler Review). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt Tumoransprechen erfolgte für die ORR und TTR auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Die DOR wird ergänzend zur ORR betrachtet und wurde basierend auf allen Patienten des FAS, die ein Ansprechen aufwiesen, ausgewertet. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie. Die Erhebung des PFS2 basiert auf der Einschätzung des Prüfarztes.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des PFS2 basierte auf der Tumorbewertung durch den Prüfarzt. Der Prüfarzt war bezüglich der Studientherapie nicht verblindet. Daher kann für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PFS2 erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS2 ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Daher kann für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung der Daten für die Endpunkte TFST und TSST erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TSST ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es ebenfalls 52 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand des PGIC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PGIC erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 40 Patienten, im Kontroll-Arm waren es ebenfalls 40 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquote zu Baseline lag in beiden Behandlungsarmen unter 70% (69,1% / 67,4%). Da der PGIC zu jedem Zyklus bereits die Veränderung seit Start der Behandlung angibt, wurde der Baseline-Wert des Fragebogens nicht weiter verwendet und daher nicht in die Beurteilung der Rücklaufquote einbezogen. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIC ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet

wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 51 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugeordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 52 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 51 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-C

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt FACT-C erfolgte auf dem FAS. Als Baseline-Fragebogen wurde die letzte Erhebung vor oder am Tag der Randomisierung gewertet. Somit ist es möglich, dass für Patienten, bei denen Zyklus 1 Tag 1 am Tag der Randomisierung stattfand, der an diesem Tag ausgefüllte Fragebogen im Rahmen der Auswertung sowohl Baseline als auch Zyklus 1 Tag 1 zugeordnet wurde. Für die rein deskriptiven Auswertungen der Fragebögen wurde der Fragebogen in diesen Fällen nur Baseline zugordnet, nicht aber Zyklus 1 Tag 1 (im ENCO/CETUX-Arm betraf dies 51 Patienten, im Kontroll-Arm waren es 52 Patienten). Aus Gründen der Konsistenz wurden diese Fragebögen bei der Berechnung der Rücklaufquoten nur bei Baseline berücksichtigt. Entsprechend lag die Rücklaufquote zu Zyklus 1 Tag 1 unter 70%. Die weitere Rücklaufquote lag im Kontroll-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 10 und im ENCO/CETUX-Arm von Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 18 bei 70% oder darüber, danach sank sie, da sich nur noch wenige Patienten in Behandlung befanden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-C ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren sowie der Chemotherapie nicht stattgefunden. Obwohl UE überwiegend patientenberichtet sind, wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei den SUE und schweren UE als gering eingeschätzt, da für diese Einteilung der UE klar definierte Kriterien existieren, so dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Für die zum Therapieabbruch führenden UE wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering eingeschätzt, da im Studienprotokoll der Therapieabbruch aufgrund inakzeptabler Toxizität präspezifiziert wurde. Für die restlichen Operationalisierungen der UE wird aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten und mindestens eine Bewertung nach Start der Behandlung aufweisen, die auch den Tod einschließen konnte. Hierbei wird im ENCO/ CETUX-Arm nur ein geringer Anteil der Patienten der ITT-Population nicht berücksichtigt (0,9%), im Kontroll-Arm waren es 12,7%. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es wurde nur ein Teil der UESI im Studienprotokoll präspezifiziert, jedoch wurden während der Studie weitere UE betrachtet. Dies stellt eine gängige Vorgehensweise bei klinischen Studien dar. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (restliche Operationalisierungen der UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BEACON CRC ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren sowie der Chemotherapie nicht stattgefunden. Obwohl UE überwiegend patientenberichtet sind, wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei den SUE und schweren UE als gering eingeschätzt, da für diese Einteilung der UE klar definierte Kriterien existieren, so dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Für die zum Therapieabbruch führenden UE wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering eingeschätzt, da im Studienprotokoll der Therapieabbruch aufgrund inakzeptabler Toxizität präspezifiziert wurde. Für die restlichen Operationalisierungen der UE wird aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten und mindestens eine Bewertung

nach Start der Behandlung aufweisen, die auch den Tod einschließen konnte. Hierbei wird im ENCO/CETUX-Arm nur ein geringer Anteil der Patienten der ITT-Population nicht berücksichtigt (0,9%), im Kontroll-Arm waren es 12,7%. Ein Therapiewechsel von dem Kontroll-Arm in den ENCO/BINI/ CETUX-Arm (nicht in den ENCO/CETUX-Arm) war erst auf Basis der Protokoll Version 8.0 (11. Juli 2019) und dann erst nach Abschluss der Kontrolltherapie gestattet. Diese Änderung betraf 7 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Modifikation noch unter der Kontrolltherapie befanden; jedoch wurde für keinen der Kontroll-Arm-Patienten vor dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts mit der Cross-Over-Therapie gestartet. Es wurde nur ein Teil der UESI im Studienprotokoll präspezifiziert, jedoch wurden während der Studie weitere UE betrachtet. Dies stellt eine gängige Vorgehensweise bei klinischen Studien dar. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts sonstige UE ist als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Selektion unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-132 (Anhang): Auflistung der unter den einzelnen UESI betrachteten PT in der Studie BEACON CRC

Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**MedDRA PT[a]**
Akutes Nieren-versagen	Acute kidney injury, Anuria, Azotaemia, Continuous haemodiafiltration, Dialysis, Haemodialysis, Haemofiltration, Nephropathy toxic, Oliguria, Peritoneal dialysis, Prerenal failure, Renal failure, Renal impairment
Nicht platten-epitheliales Karzinom der Haut	Basal cell carcinoma, Carcinoma in situ of skin, Dysplastic naevus syndrome, Eccrine carcinoma, Epidermal naevus syndrome, Extramammary Paget's disease, Hidradenocarcinoma, Malignant sweat gland neoplasm, Mastocytoma, Neoplasm skin, Neuroendocrine carcinoma of the skin, Pilomatrix carcinoma, Porocarcinoma, Sebaceous carcinoma, Skin angiosarcoma, Skin cancer, Skin cancer metastatic, Skin neoplasm bleeding, Trichoblastic carcinoma
Plattenepithel-karzinom der Haut	Atypical fibroxanthoma, Basosquamous carcinoma of skin, Bowen's disease, Keratoacanthoma, Marjolin's ulcer, Skin squamous cell carcinoma metastatic, Squamous cell carcinoma of skin, Trichoblastic carcinoma, Squamous cell carcinoma
Melanome	Acral lentiginous melanoma, Acral lentiginous melanoma stage I, Acral lentiginous melanoma stage II, Acral lentiginous melanoma stage III, Acral lentiginous melanoma stage IV, Desmoplastic melanoma, Lentigo maligna, Lentigo maligna recurrent, Lentigo maligna stage I, Lentigo maligna stage II, Lentigo maligna stage III, Lentigo maligna stage IV, Malignant blue naevus, Malignant melanoma, Malignant melanoma in situ, Malignant melanoma stage I, Malignant melanoma stage II, Malignant melanoma stage III, Malignant melanoma stage IV, Melanoma recurrent, Naevoid melanoma, Nodular melanoma, Superficial spreading melanoma stage I, Superficial spreading melanoma stage II, Superficial spreading melanoma stage III, Superficial spreading melanoma stage IV, Superficial spreading melanoma stage unspecified
Palmar-plantares Erythro-dysästhesie-syndrom	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome

Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**MedDRA PT[a]**
Photosensitivität	Actinic prurigo, Administration site photosensitivity reaction, Application site photosensitivity reaction, Implant site photosensitivity, Infusion site photosensitivity reaction, Injection site photosensitivity reaction, Juvenile spring eruption, Medical device site photosensitivity reaction, Photodermatosis, Photosensitivity reaction, Polymorphic light eruption, Solar dermatitis, Sunburn, Vaccination site photosensitivity reaction
Hautausschlag	Dermatitis, Dermatitis psoriasiform, Generalised erythema, Rash, Rash erythematous, Rash follicular, Rash generalised, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash morbilliform, Rash papular, Rash papulosquamous, Rash pruritic, Rash pustular, Rash vesicular
Schwere Hautreaktionen	Acute generalised exanthematous pustulosis, Cutaneous vasculitis, Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Oculomucocutaneous syndrome, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption
Tachykardie	Arrhythmia supraventricular, Atrial fibrillation, Atrial flutter, Atrial parasystole, Atrial tachycardia, Junctional ectopic tachycardia, Sinus tachycardia, Supraventricular extrasystoles, Supraventricular tachyarrhythmia, Supraventricular tachycardia, Anomalous atrioventricular excitation, Cardiac fibrillation, Cardiac flutter, Extrasystoles, Tachyarrhythmia, Tachycardia, Tachycardia paroxysmal, Heart rate increased
Leberversagen	Acute hepatic failure, Acute on chronic liver failure, Acquired hepatocerebral degeneration, Asterixis, Chronic hepatic failure, Coma hepatic, Hepatic encephalopathy, Hepatic failure, Hepatorenal failure, Hepatorenal syndrome, Minimal hepatic encephalopathy, Subacute hepatic failure
Abnormale Leberfunktions-tests	Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Ammonia abnormal, Ammonia increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Bile output abnormal, Bile output decreased, Bilirubin conjugated abnormal, Bilirubin conjugated increased, Bilirubin urine present, Blood bilirubin abnormal, Blood bilirubin increased, Blood bilirubin unconjugated increased, Bromosulphthalein test abnormal, Computerised tomogram liver abnormal, Galactose elimination capacity test abnormal, Galactose elimination capacity test decreased, Gamma-glutamyltransferase abnormal, Gamma-glutamyltransferase increased, Guanase increased, Hepaplastin abnormal, Hepatic congestion, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme decreased, Hepatic enzyme increased, Hepatic function abnormal, Hyperammonaemia, Hyperbilirubinaemia, Hypercholia, Hypertransaminasaemia, Liver function test abnormal, Liver function test decreased, Liver function test increased, Mitochondrial aspartate aminotransferase increased, Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine, Nuclear magnetic resonance imaging liver abnormal, Total bile acids increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased, Urine bilirubin increased, White nipple sign

Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**MedDRA PT[a]**
Myopathie	Fibromyalgia, Malignant psoas syndrome, Myalgia, Myalgia intercostal, Myofascial pain syndrome, Neuromuscular pain, Diaphragm muscle weakness, Dropped head syndrome, Motor dysfunction, Muscular weakness, Pelvic floor muscle weakness, Respiratory muscle weakness, Sarcopenia, Myopathy, Myopathy toxic, Myositis, Myositis-like syndrome, Necrotising myositis, Muscle fatigue, Muscle disorder, Muscle necrosis
Blutungen	Abdominal wall haematoma, Abdominal wall haemorrhage, Abnormal withdrawal bleeding, Achenbach syndrome, Acute haemorrhagic leukoencephalitis, Acute haemorrhagic ulcerative colitis, Administration site haemorrhage, Adrenal haematoma, Adrenal haemorrhage, Anal fissure haemorrhage, Anal haemorrhage, Anal ulcer haemorrhage, Anastomotic haemorrhage, Anastomotic ulcer haemorrhage, Aneurysm ruptured, Anorectal varices haemorrhage, Aortic aneurysm rupture, Aortic dissection rupture, Aortic intramural haematoma, Aortic perforation, Aortic rupture, Application site haemorrhage, Application site purpura, Arterial haemorrhage, Arterial intramural haematoma, Arterial perforation, Arterial rupture, Arteriovenous fistula site haematoma, Arteriovenous fistula site haemorrhage, Arteriovenous graft site haematoma, Arteriovenous graft site haemorrhage, Atrial rupture, Auricular haematoma, Basal ganglia haematoma, Basal ganglia haemorrhage, Bladder tamponade, Bleeding varicose vein, Blood urine, Blood urine present, Bloody discharge, Bloody peritoneal effluent, Bone marrow haemorrhage, Brain stem haematoma, Brain stem haemorrhage, Brain stem microhaemorrhage, Breast haematoma, Breast haemorrhage, Broad ligament haematoma, Bronchial haemorrhage, Bronchial varices haemorrhage, Bursal haematoma, Carotid aneurysm rupture, Carotid artery perforation, Catheter site bruise, Catheter site haematoma, Catheter site haemorrhage, Central nervous system haemorrhage, Cephalhaematoma, Cerebellar haematoma, Cerebellar haemorrhage, Cerebellar microhaemorrhage, Cerebral aneurysm perforation, Cerebral aneurysm ruptured syphilitic, Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic, Cerebral artery perforation, Cerebral haematoma, Cerebral haemorrhage, Cerebral microhaemorrhage, Cervix haematoma uterine, Cervix haemorrhage uterine, Chest wall haematoma, Choroidal haemorrhage, Chronic gastrointestinal bleeding, Chronic pigmented purpura, Ciliary body haemorrhage, Coital bleeding, Colonic haematoma, Conjunctival haemorrhage, Corneal bleeding, Cullen's sign, Cystitis haemorrhagic, Deep dissecting haematoma, Diarrhoea haemorrhagic, Diverticulitis intestinal haemorrhagic, Diverticulum intestinal haemorrhagic, Duodenal ulcer haemorrhage, Duodenitis haemorrhagic, Dysfunctional uterine bleeding, Ear haemorrhage, Encephalitis haemorrhagic, Enterocolitis haemorrhagic, Epidural haemorrhage, Epistaxis, Exsanguination, Extra-axial haemorrhage, Extradural haematoma, Extravasation blood, Eye haematoma, Eyelid bleeding, Eyelid haematoma, Femoral artery perforation, Femoral vein perforation, Gastric haemorrhage, Gastric ulcer haemorrhage, Gastric ulcer haemorrhage, obstructive, Gastric varices haemorrhage, Gastritis alcoholic haemorrhagic, Gastritis haemorrhagic, Gastroduodenal haemorrhage, Gastroduodenitis haemorrhagic, Gastrointestinal haemorrhage, Gastrointestinal polyp haemorrhage, Gastrointestinal ulcer haemorrhage, Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic, Genital haemorrhage, Gingival bleeding, Graft haemorrhage, Grey Turner's sign, Haemarthrosis, Haematemesis, Haematochezia, Haematocoele, Haematoma, Haematosalpinx, Haematospermia, Haematotympanum, Haematuria, Haemobilia, Haemophilic pseudotumour, Haemoptysis, Haemorrhage, Haemorrhage coronary artery, Haemorrhage intracranial, Haemorrhage subcutaneous, Haemorrhage subepidermal, Haemorrhage urinary tract, Haemorrhagic adrenal infarction, Haemorrhagic anaemia, Haemorrhagic arteriovenous malformation, Haemorrhagic ascites, Haemorrhagic breast cyst, Haemorrhagic

Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**MedDRA PT[a]**
	cerebral infarction, Haemorrhagic cyst, Haemorrhagic disorder, Haemorrhagic erosive gastritis, Haemorrhagic hepatic cyst, Haemorrhagic infarction, Haemorrhagic necrotic pancreatitis, Haemorrhagic ovarian cyst, Haemorrhagic stroke, Haemorrhagic thyroid cyst, Haemorrhagic transformation stroke, Haemorrhagic tumour necrosis, Haemorrhagic urticaria, Haemorrhagic vasculitis, Haemorrhoidal haemorrhage, Haemothorax, Henoch-Schonlein purpura, Hepatic haemangioma rupture, Hepatic haematoma, Hyphaema, Iliac artery perforation, Iliac artery rupture, Iliac vein perforation, Implant site bruising, Implant site haematoma, Implant site haemorrhage, Incision site haematoma, Incision site haemorrhage, Induced abortion haemorrhage, Inferior vena cava perforation, Infusion site haemorrhage, Injection site haemorrhage, Instillation site haemorrhage, Internal haemorrhage, Intestinal haematoma, Intestinal haemorrhage, Intestinal varices haemorrhage, Intra-abdominal haematoma, Intra-abdominal haemorrhage, Intracranial haematoma, Intracranial tumour haemorrhage, Intraocular haematoma, Intrapartum haemorrhage, Intraventricular haemorrhage, Iris haemorrhage, Joint microhaemorrhage, Lacrimal haemorrhage, Large intestinal haemorrhage, Large intestinal ulcer haemorrhage, Laryngeal haematoma, Laryngeal haemorrhage, Lip haemorrhage, Lower gastrointestinal haemorrhage, Lower limb artery perforation, Lymph node haemorrhage, Mallory-Weiss syndrome, Mediastinal haematoma, Mediastinal haemorrhage, Melaena, Meningorrhagia, Menometrorrhagia, Menorrhagia, Mesenteric haematoma, Mesenteric haemorrhage, Metrorrhagia, Mouth haemorrhage, Mucocutaneous haemorrhage, Mucosal haemorrhage, Muscle haemorrhage, Myocardial haemorrhage, Myocardial rupture, Naevus haemorrhage, Nasal septum haematoma, Neonatal gastrointestinal haemorrhage, Nephritis haemorrhagic, Ocular retrobulbar haemorrhage, Oesophageal haemorrhage, Oesophageal intramural haematoma, Oesophageal ulcer haemorrhage, Oesophageal varices haemorrhage, Oesophagitis haemorrhagic, Optic disc haemorrhage, Optic nerve sheath haemorrhage, Oral contusion, Oral mucosa haematoma, Osteorrhagia, Ovarian haematoma, Ovarian haemorrhage, Pancreatic haemorrhage, Pancreatitis haemorrhagic, Papillary muscle haemorrhage, Paranasal sinus haematoma, Paranasal sinus haemorrhage, Parathyroid haemorrhage, Parotid gland haemorrhage, Pelvic haematoma, Pelvic haematoma obstetric, Pelvic haemorrhage, Penile haematoma, Penile haemorrhage, Peptic ulcer haemorrhage, Pericardial haemorrhage, Perineal haematoma, Periorbital haematoma, Periorbital haemorrhage, Periosteal haematoma, Peripartum haemorrhage, Peripheral artery aneurysm rupture, Peripheral artery haematoma, Perirenal haematoma, Peritoneal haematoma, Peritoneal haemorrhage, Pharyngeal haematoma, Pharyngeal haemorrhage, Pituitary haemorrhage, Polymenorrhagia, Post abortion haemorrhage, Post procedural haematuria, Post procedural haemorrhage, Postmenopausal haemorrhage, Post-traumatic punctate intraepidermal haemorrhage, Procedural haemorrhage, Proctitis haemorrhagic, Prostatic haemorrhage, Pulmonary alveolar haemorrhage, Pulmonary haematoma, Pulmonary haemorrhage, Puncture site haemorrhage, Putamen haemorrhage, Radiation associated haemorrhage, Rectal haemorrhage, Rectal ulcer haemorrhage, Renal artery perforation, Renal cyst haemorrhage, Renal haematoma, Renal haemorrhage, Respiratory tract haemorrhage, Retinal aneurysm rupture, Retroperitoneal haematoma, Retroperitoneal haemorrhage, Retroplacental haematoma, Ruptured cerebral aneurysm, Scleral haemorrhage, Scrotal haematocoele, Scrotal haematoma, Shock haemorrhagic, Skin haemorrhage, Skin neoplasm bleeding, Skin ulcer haemorrhage, Small intestinal haemorrhage, Small intestinal ulcer haemorrhage, Soft tissue haemorrhage, Spermatic cord haemorrhage, Spinal cord haematoma, Spinal cord haemorrhage, Spinal epidural haematoma, Spinal epidural haemorrhage, Spinal subarachnoid haemorrhage, Spinal subdural haematoma, Spinal subdural haemorrhage, Splenic artery perforation, Splenic

Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	**MedDRA PT[a]**
	haematoma, Splenic haemorrhage, Splenic varices haemorrhage, Spontaneous haematoma, Spontaneous haemorrhage, Stoma site haemorrhage, Stomatitis haemorrhagic, Subarachnoid haematoma, Subarachnoid haemorrhage, Subchorionic haematoma, Subchorionic haemorrhage, Subclavian artery perforation, Subclavian vein perforation, Subcutaneous haematoma, Subdural haematoma, Subdural haemorrhage, Subgaleal haematoma, Subgaleal haemorrhage, Superior vena cava perforation, Testicular haemorrhage, Thalamus haemorrhage, Thoracic haemorrhage, Thyroid haemorrhage, Tongue haematoma, Tongue haemorrhage, Tonsillar haemorrhage, Tooth pulp haemorrhage, Tooth socket haemorrhage, Tracheal haemorrhage, Traumatic intracranial haematoma, Tumour haemorrhage, Ulcer haemorrhage, Umbilical haematoma, Umbilical haemorrhage, Upper gastrointestinal haemorrhage, Ureteric haemorrhage, Urethral haemorrhage, Urinary bladder haemorrhage, Urogenital haemorrhage, Uterine haematoma, Uterine haemorrhage, Vaccination site haemorrhage, Vaginal haematoma, Vaginal haemorrhage, Varicose vein ruptured, Vascular access site bruising, Vascular access site haemorrhage, Vascular access site rupture, Vascular graft haemorrhage, Vascular pseudoaneurysm ruptured, Vascular rupture, Vein rupture, Venous haemorrhage, Venous perforation, Ventricle rupture, Vertebral artery perforation, Vessel puncture site haemorrhage, Vulval haematoma, Vulval haemorrhage, Withdrawal bleed, Wound haematoma, Wound haemorrhage, Occult blood, Polymenorrhoea
a: Auf die Übersetzung der einzelnen Begriffe wurde an dieser Stelle verzichtet. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Anhang 4-H: Ergänzende Analysen

Contents

Demographic and Baseline Characteristics - Categorical Variables ... 8
Demographic and Baseline Characteristics - Continous Variables ... 11
Duration of Treatment and Follow-up ... 12
Prior Systemic Anti-cancer Therapy by Category ... 15
Subsequent Therapy by Category ... 18
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per Central Review ... 20
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per Central Review - Subgroup analysis ... 21
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per Investigator ... 22
Overall Survival (OS) ... 23
Overall Survival (OS) - Subgroup analysis ... 24
Kaplan Meier Plot of Overall Survival (OS) ... 25
Progression-free Survival (PFS) per Central Review ... 28
Progression-free Survival (PFS) per Central Review - Subgroup analysis ... 29
Kaplan Meier Plot of Progression-free Survival (PFS) per Central Review ... 30
Progression-free Survival (PFS) per Investigator ... 33
Kaplan Meier Plot of Progression-free Survival (PFS) per Investigator ... 34
Duration of Response (DOR) per Central Review ... 35
Duration of Response (DOR) per Central Review - Subgroup analysis ... 36
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review ... 37
Duration of Response (DOR) per Investigator ... 46
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Investigator ... 47
Time to Response (TTR) per Central Review ... 48
Time to Response (TTR) per Central Review - Subgroup analysis ... 49
Kaplan Meier Plot of Time to Response (TTR) per Central Review ... 50
Median time to Response (TTR) per Central Review for patients with response ... 53
Time to Response (TTR) per Investigator ... 54
Kaplan Meier Plot of Time to Response (TTR) per Investigator ... 55
Median time to Response (TTR) per Investigator for patients with response ... 56
Progression After Next Line of Therapy (PFS2) ... 57
Progression After Next Line of Therapy (PFS2) - Subgroup analysis ... 58
Kaplan Meier Plot of Progression After Next Line of Therapy (PFS2) ... 59
Time to First Subsequent Therapy (TFST) ... 62
Time to First Subsequent Therapy (TFST) - Subgroup analysis ... 63
Kaplan Meier Plot of Time to First Subsequent Therapy (TFST) ... 64
Time to Second Subsequent Therapy (TSST) ... 67
Time to Second Subsequent Therapy (TSST) - Subgroup analysis ... 68
Kaplan Meier Plot of Time to Second Subsequent Therapy (TSST) ... 69
Summary of EQ-5D-5L Completion Rate by Visit ... 72
Summary of EQ-5D VAS Score by Visit ... 73
Average EQ-5D VAS Score Over Time ... 74
Mixed Model Analysis of EQ VAS Score by Visit ... 75
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points ... 76
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points - Subgroup analysis ... 77
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points ... 78
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points ... 81
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points - Subgroup analysis ... 82
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points ... 83
Summary of FACT-C Completion Rate by Visit ... 86
Summary of FACT-C Total Score by Visit ... 87
Average FACT-C Total Score Over Time ... 88
Mixed Model Analysis of FACT-C Total Score by Visit ... 89
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=5 Points ... 90
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=5 Points - Subgroup analysis ... 91
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=5 Points ... 92
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points ... 93
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points - Subgroup analysis ... 94
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points ... 95
Summary of FACT-G Total Score by Visit ... 100

Average FACT-G Total Score Over Time 101
Mixed Model Analysis of FACT-G Total Score by Visit 102
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=3 Points 103
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=3 Points - Subgroup analysis 104
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=3 Points 105
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points 106
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points - Subgroup analysis 107
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points 108
Summary of FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by Visit 111
Average FACT-C Physical Well-being (PWB) Score Over Time 112
Mixed Model Analysis of FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by Visit 113
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points 114
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis 115
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points 116
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=3 Points 121
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis 122
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=3 Points 123
Summary of FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by Visit 124
Average FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score Over Time 125
Mixed Model Analysis of FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by Visit 126
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=2 Points 127
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis 128
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=2 Points 129
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points 130
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis 131
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points 132
Summary of FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by Visit 137
Average FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score Over Time 138
Mixed Model Analysis of FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by Visit 139
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points 140
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis 141
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points 142
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points 147
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis 148
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points 149
Summary of FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by Visit 152
Average FACT-C Functional Well-being (FWB) Score Over Time 153
Mixed Model Analysis of FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by Visit 154
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=2 Points 155
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis 156
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=2 Points 157
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=3 Points 158
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis 159
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=3 Points 160
Summary of FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by Visit 161
Average FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score Over Time 162
Mixed Model Analysis of FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by Visit 163
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points 164
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points - Subgroup analysis 165
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points 166
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=3 Points 169
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=3 Points - Subgroup analysis 170
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=3 Points 171
Summary of FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by Visit 172
Average FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score Over Time 173
Mixed Model Analysis of FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by Visit 174
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=4 Points 175
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=4 Points - Subgroup analysis 176
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=4 Points 177
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=6 Points 178

Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=6 Points - Subgroup analysis 179
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=6 Points 180
Summary of EORTC QLQ-C30 Completion Rate by Visit 181
Summary of EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by Visit 182
Average EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score Over Time 183
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by Visit 184
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points 185
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points - Subgroup analysis 186
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points 187
Summary of EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by Visit 190
Average EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score Over Time 191
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by Visit 192
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points 193
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis 194
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points 195
Summary of EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by Visit 198
Average EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score Over Time 199
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by Visit 200
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by >=10 Points 201
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis 202
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by >=10 Points 203
Summary of EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by Visit 204
Average EORTC QLQ-C30: Social functioning Score Over Time 205
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by Visit 206
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points 207
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis 208
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points 209
Summary of EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by Visit 212
Average EORTC QLQ-C30: Role functioning Score Over Time 213
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by Visit 214
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points 215
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis 216
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points 217
Summary of EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by Visit 220
Average EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score Over Time 221
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by Visit 222
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points 223
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis 224
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points 225
Summary of EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by Visit 228
Average EORTC QLQ-C30: Fatigue Score Over Time 229
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by Visit 230
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points 231
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points - Subgroup analysis 232
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points 233
Summary of EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by Visit 236
Average EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score Over Time 237
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by Visit 238
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points 239
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points - Subgroup analysis 240
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points 241
Summary of EORTC QLQ-C30: Pain Score by Visit 247
Average EORTC QLQ-C30: Pain Score Over Time 248
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Pain Score by Visit 249
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points 250
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points - Subgroup analysis 251
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points 252
Summary of EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by Visit 255
Average EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score Over Time 256
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by Visit 257

Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by >=10 Points 258
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by >=10 Points - Subgroup analysis 259
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by >=10 Points 260
Summary of EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by Visit 261
Average EORTC QLQ-C30: Insomnia Score Over Time 262
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by Visit 263
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points 264
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points - Subgroup analysis 265
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points 266
Summary of EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by Visit 271
Average EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score Over Time 272
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by Visit 273
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points 274
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points - Subgroup analysis 275
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points 276
Summary of EORTC QLQ-C30: Constipation Score by Visit 279
Average EORTC QLQ-C30: Constipation Score Over Time 280
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Constipation Score by Visit 281
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points 282
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points - Subgroup analysis 283
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points 284
Summary of EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by Visit 289
Average EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score Over Time 290
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by Visit 291
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points 292
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points - Subgroup analysis 293
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points 294
Summary of EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by Visit 297
Average EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score Over Time 298
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by Visit 299
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by >=10 Points 300
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by >=10 Points - Subgroup analysis 301
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by >=10 Points 302
Summary of Patient´s Global Impression of Change (PGIC) Completion Rate by Visit 303
Summary of Patient´s Global Impression of Change (PGIC) Response by Visit 304
Summary of Patient´s Global Impression of Change (PGIC) Improvement Response by Visit - Subgroup analysis 306
Response Rate of Patient´s Global Impression of Change (PGIC): Improvement Over Time 307
Response Rate of Patient´s Global Impression of Change (PGIC): No Change Over Time 308
Response Rate of Patient´s Global Impression of Change (PGIC): Worsening Over Time 309
Summary of Adverse Event by SOC and PT 310
Summary of Serious Adverse Event by SOC and PT 322
Summary of Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT 325
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT 330
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade 341
Summary of Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug by SOC and PT 365
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event 367
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis 368
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event 370
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event 373
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis 374
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event 376
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) 377
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) - Subgroup analysis 378
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) 380
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) 383
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) - Subgroup analysis 384
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) 386
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =1) 394
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =1) 395
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =2) 396

Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =2) ... 397
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =3) ... 398
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =3) ... 399
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =4) ... 400
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =4) ... 401
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =5) ... 402
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =5) ... 403
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation ... 404
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation - Subgroup analysis ... 405
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation ... 407
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest ... 414
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Subgroup analysis ... 415
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest ... 417
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure ... 422
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure - Subgroup analysis ... 423
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure ... 425
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma ... 426
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma - Subgroup analysis ... 427
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma ... 429
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma ... 430
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma - Subgroup analysis ... 431
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma ... 433
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage ... 434
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage - Subgroup analysis ... 435
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage ... 437
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure ... 438
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure - Subgroup analysis ... 439
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure ... 441
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities ... 442
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities - Subgroup analysis ... 443
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities ... 445
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Melanomas ... 446
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Melanomas - Subgroup analysis ... 447
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Melanomas ... 449
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy ... 450
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy - Subgroup analysis ... 451
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy ... 453
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome ... 458
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome - Subgroup analysis ... 459
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome ... 461
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity ... 464
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity - Subgroup analysis ... 465
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity ... 467
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Rash ... 468
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Rash - Subgroup analysis ... 469
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Rash ... 471
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions ... 472
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions - Subgroup analysis ... 473
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions ... 475
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia ... 476
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia - Subgroup analysis ... 477
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia ... 479
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest ... 482
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest ... 483
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure ... 484
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure ... 485
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma ... 486
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma ... 487
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma ... 488
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma ... 489

Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage 490
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage 491
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure 492
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure 493
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities 494
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities 495
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Melanomas 496
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Melanomas 497
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Myopathy 498
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Myopathy 499
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome 500
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome 501
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity 502
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity 503
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Rash 504
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Rash 505
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions 506
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions 507
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Tachycardia 508
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Tachycardia 509
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) 510
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) 511
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Acute renal failure 512
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Acute renal failure 513
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma 514
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma 515
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous squamous cell carcinoma 516
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous squamous cell carcinoma 517
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hemorrhage 518
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hemorrhage 519
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hepatic failure 520
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hepatic failure 521
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Liver Function Test Abnormalities 522
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Liver Function Test Abnormalities 523
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Melanomas 524
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Melanomas 525
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Myopathy 526
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Myopathy 527
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome 528
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome 529
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Photosensitivity 530
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Photosensitivity 531
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Rash 532
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Rash 533
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions 534
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions 535
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Tachycardia 536
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Tachycardia 537
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) 538
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) 539
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Acute renal failure 540
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Acute renal failure 541
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma 542
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma 543
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous squamous cell carcinoma 544
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous squamous cell carcinoma 545
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hemorrhage 546
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hemorrhage 547
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hepatic failure 548
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hepatic failure 549

Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Liver Function Test Abnormalities 550
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Liver Function Test Abnormalities 551
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Melanomas 552
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Melanomas 553
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Myopathy 554
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Myopathy 555
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome 556
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome 557
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Photosensitivity 558
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Photosensitivity 559
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Rash 560
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Rash 561
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions 562
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions 563
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Tachycardia 564
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Tachycardia 565
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 566
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis 652
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 722
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 827
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis 831
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 833
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 837
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis 856
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 878
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 901
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis 976
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) 1026

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Demographic and Baseline Characteristics - Categorical Variables
(Full Analysis Set)

VARIABLE		ENCO+CETUX (N=220) n	(%)	Control (N=221) n	(%)	Total (N=441) n	(%)
Region							
	North America	29	(13.2)	29	(13.1)	58	(13.2)
	Europe	144	(65.5)	125	(56.6)	269	(61.0)
	Rest of World	47	(21.4)	67	(30.3)	114	(25.9)
Race							
	Asian	25	(11.4)	39	(17.6)	64	(14.5)
	White	183	(83.2)	172	(77.8)	355	(80.5)
	American Indian or Alaska Native	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Other	3	(1.4)	3	(1.4)	6	(1.4)
	Not reported due to confidentiality reason	8	(3.6)	7	(3.2)	15	(3.4)
Sex							
	Male	114	(51.8)	94	(42.5)	208	(47.2)
	Female	106	(48.2)	127	(57.5)	233	(52.8)
Age category (years)							
	< 65	137	(62.3)	149	(67.4)	286	(64.9)
	65- < 75	63	(28.6)	55	(24.9)	118	(26.8)
	>= 75	20	(9.1)	17	(7.7)	37	(8.4)
ECOG PS at Baseline							
	0	112	(50.9)	108	(48.9)	220	(49.9)
	1	104	(47.3)	113	(51.1)	217	(49.2)
	2	4	(1.8)	0	(0.0)	4	(0.9)
Stage at Study Entry							
	Stage IV	220	(100.0)	221	(100.0)	441	(100.0)
Primary Tumor Location							
	Left Colon	83	(37.7)	68	(30.8)	151	(34.2)
	Right Colon	110	(50.0)	119	(53.8)	229	(51.9)
	Left and Right Colon	11	(5.0)	22	(10.0)	33	(7.5)
	Unknown	16	(7.3)	12	(5.4)	28	(6.3)
Primary Tumor Removed							
	Completely Resected	123	(55.9)	122	(55.2)	245	(55.6)
	Partially Resected/Unresected	97	(44.1)	99	(44.8)	196	(44.4)
Number of Organs Involved							
	<=2	117	(53.2)	123	(55.7)	240	(54.4)
	>=3	103	(46.8)	98	(44.3)	201	(45.6)
Liver Mets at Baseline							
	Yes	134	(60.9)	128	(57.9)	262	(59.4)
	No	86	(39.1)	93	(42.1)	179	(40.6)
Lung Mets at Baseline							
	Yes	83	(37.7)	86	(38.9)	169	(38.3)
	No	137	(62.3)	135	(61.1)	272	(61.7)
Lymph Node Mets at Baseline							
	Yes	82	(37.3)	88	(39.8)	170	(38.5)
	No	138	(62.7)	133	(60.2)	271	(61.5)
Peritoneum/Omentum Mets at Baseline							
	Yes	97	(44.1)	93	(42.1)	190	(43.1)
	No	123	(55.9)	128	(57.9)	251	(56.9)

Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Demographic and Baseline Characteristics - Categorical Variables
(Full Analysis Set)

VARIABLE		ENCO+CETUX (N=220) n	(%)	Control (N=221) n	(%)	Total (N=441) n	(%)
MSI Status (PCR)							
	Abnormal High	19	(8.6)	12	(5.4)	31	(7.0)
	Abnormal Low	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
	Normal	157	(71.4)	147	(66.5)	304	(68.9)
	Not Evaluable	16	(7.3)	10	(4.5)	26	(5.9)
	Missing	27	(12.3)	51	(23.1)	78	(17.7)
CEA at Baseline							
	> 5 µg/L	153	(69.5)	178	(80.5)	331	(75.1)
	<= 5 µg/L	67	(30.5)	42	(19.0)	109	(24.7)
	Missing	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
CRP at Baseline							
	> 0.01 g/L	79	(35.9)	90	(40.7)	169	(38.3)
	<= 0.01 g/L	139	(63.2)	126	(57.0)	265	(60.1)
	Missing	2	(0.9)	5	(2.3)	7	(1.6)
BRAF V600E Mutation Status (Local)							
	Detected	166	(75.5)	173	(78.3)	339	(76.9)
	Not Detected	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.5)
	Not Available	52	(23.6)	48	(21.7)	100	(22.7)
BRAF V600E Mutation Status (Central)							
	Mutation Detected	201	(91.4)	201	(91.0)	402	(91.2)
	No Mutation Detected	3	(1.4)	5	(2.3)	8	(1.8)
	No Neoplastic Cell in Tissue	1	(0.5)	3	(1.4)	4	(0.9)
	Indeterminate	11	(5.0)	9	(4.1)	20	(4.5)
	Missing	4	(1.8)	3	(1.4)	7	(1.6)
RASwt Status (Local)							
	Detected	147	(66.8)	159	(71.9)	306	(69.4)
	Not Detected	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.5)
	Not Available	73	(33.2)	60	(27.1)	133	(30.2)
KRAS Status (Central)							
	Mutation Detected	1	(0.5)	5	(2.3)	6	(1.4)
	No Mutation Detected	201	(91.4)	200	(90.5)	401	(90.9)
	Indeterminate	7	(3.2)	4	(1.8)	11	(2.5)
	Missing	11	(5.0)	12	(5.4)	23	(5.2)
CA 19.9							
	> 35 U/mL	149	(67.7)	156	(70.6)	305	(69.2)
	<= 35 U/mL	71	(32.3)	63	(28.5)	134	(30.4)
	Missing	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.5)
Prior Systemic Therapy							
	Yes	220	(100.0)	221	(100.0)	441	(100.0)
Number of Prior Systemic Regimens for Metastatic Disease							
	1	146	(66.4)	145	(65.6)	291	(66.0)
	2	74	(33.6)	75	(33.9)	149	(33.8)
	>2	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Prior Irinotecan							
	Yes	114	(51.8)	117	(52.9)	231	(52.4)
	No	106	(48.2)	104	(47.1)	210	(47.6)

Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Demographic and Baseline Characteristics - Categorical Variables
(Full Analysis Set)

VARIABLE		ENCO+CETUX (N=220) n	(%)	Control (N=221) n	(%)	Total (N=441) n	(%)
Prior Oxaliplatin							
	Yes	210	(95.5)	202	(91.4)	412	(93.4)
	No	10	(4.5)	19	(8.6)	29	(6.6)

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Demographic and Baseline Characteristics - Continous Variables
(Full Analysis Set)

VARIABLE	TREATMENT	N	MISSING	MEAN	SD	MEDIAN	Q1	Q3	MIN	MAX
Age (years)										
	ENCO+CETUX	220	0	60.16	11.65	61.00	53.00	69.00	30.0	91.0
	Control	221	0	58.38	12.07	60.00	51.00	66.00	27.0	91.0
	Total	441	0	59.27	11.88	61.00	53.00	68.00	27.0	91.0
Number of Organs Involved										
	ENCO+CETUX	220	0	2.65	1.43	2.00	2.00	3.00	0.0	7.0
	Control	221	0	2.57	1.28	2.00	2.00	3.00	1.0	8.0
	Total	441	0	2.61	1.36	2.00	2.00	3.00	0.0	8.0
CA 19.9 at Baseline (U/mL)										
	ENCO+CETUX	220	0	3847.78	9796.29	221.20	19.98	1512.96	1.0	42500.0
	Control	219	2	3618.58	8816.16	187.61	21.42	1714.00	1.0	42500.0
	Total	439	2	3733.44	9310.30	211.96	19.98	1641.92	1.0	42500.0

Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Duration of Treatment and Follow-up
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)	Total (N=441)
Duration of treatment (months) [1]	n (missing)	216 (4)	193 (28)	409 (32)
Duration of treatment (months) [1]	Mean (SD)	5.75 (4.19)	2.41 (2.76)	4.18 (3.95)
Duration of treatment (months) [1]	Median	4.44	1.38	2.79
Duration of treatment (months) [1]	Q1, Q3	2.73, 8.28	0.92, 3.02	1.22, 6.18
Duration of treatment (months) [1]	Min, Max	0.03, 23.69	0.03, 16.23	0.03, 23.69
Duration of follow-up (months) [2]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of follow-up (months) [2]	Mean (SD)	8.60 (5.25)	6.56 (4.83)	7.58 (5.14)
Duration of follow-up (months) [2]	Median	7.90	5.55	6.67
Duration of follow-up (months) [2]	Q1, Q3	4.48, 11.33	3.06, 9.03	3.75, 10.25
Duration of follow-up (months) [2]	Min, Max	0.03, 25.76	0.03, 22.01	0.03, 25.76
Duration of safety follow-up (months) (Safety Set) [3]	n (missing)	216 (0)	193 (0)	409 (0)
Duration of safety follow-up (months) (Safety Set) [3]	Mean (SD)	6.16 (4.12)	3.09 (2.70)	4.71 (3.84)
Duration of safety follow-up (months) (Safety Set) [3]	Median	4.94	2.17	3.48
Duration of safety follow-up (months) (Safety Set) [3]	Q1, Q3	3.22, 8.69	1.51, 3.71	1.94, 6.41
Duration of safety follow-up (months) (Safety Set) [3]	Min, Max	0.13, 23.62	0.03, 16.20	0.03, 23.62
Duration of Central Best Overall Response Confirmed (months) [4]	n (missing)	188 (32)	151 (70)	339 (102)
Duration of Central Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Mean (SD)	1.75 (0.84)	1.46 (0.39)	1.62 (0.69)
Duration of Central Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Median	1.48	1.41	1.45
Duration of Central Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Q1, Q3	1.41, 1.63	1.35, 1.51	1.41, 1.58
Duration of Central Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Min, Max	0.79, 8.15	0.39, 2.99	0.39, 8.15
Duration of Local Best Overall Response Confirmed (months) [4]	n (missing)	192 (28)	156 (65)	348 (93)
Duration of Local Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Mean (SD)	1.73 (0.61)	1.47 (0.46)	1.61 (0.56)
Duration of Local Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Median	1.48	1.45	1.45
Duration of Local Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Q1, Q3	1.41, 1.64	1.35, 1.51	1.41, 1.58
Duration of Local Best Overall Response Confirmed (months) [4]	Min, Max	0.46, 4.53	0.10, 2.83	0.10, 4.53
Duration of Overall Survival (months) [5]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Overall Survival (months) [5]	Mean (SD)	8.57 (5.24)	6.47 (4.79)	7.52 (5.12)
Duration of Overall Survival (months) [5]	Median	7.90	5.55	6.64
Duration of Overall Survival (months) [5]	Q1, Q3	4.48, 11.30	3.02, 8.90	3.75, 10.18
Duration of Overall Survival (months) [5]	Min, Max	0.03, 25.76	0.03, 22.01	0.03, 25.76
Duration of Progression-free Survival (months) - Central [6]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Progression-free Survival (months) - Central [6]	Mean (SD)	4.93 (3.71)	2.16 (2.57)	3.54 (3.47)
Duration of Progression-free Survival (months) - Central [6]	Median	4.11	1.41	2.63
Duration of Progression-free Survival (months) - Central [6]	Q1, Q3	2.58, 7.06	0.89, 2.76	1.31, 5.29
Duration of Progression-free Survival (months) - Central [6]	Min, Max	0.03, 22.21	0.03, 13.86	0.03, 22.21
Duration of Progression-free Survival (months) - Local [6]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Progression-free Survival (months) - Local [6]	Mean (SD)	5.26 (3.86)	2.30 (2.63)	3.77 (3.62)
Duration of Progression-free Survival (months) - Local [6]	Median	4.21	1.45	2.73
Duration of Progression-free Survival (months) - Local [6]	Q1, Q3	2.56, 8.08	0.85, 2.86	1.35, 5.42
Duration of Progression-free Survival (months) - Local [6]	Min, Max	0.03, 22.21	0.03, 13.86	0.03, 22.21
Duration of Response (Confirmed, months) - Central [7]	n (missing)	43 (0)	4 (0)	47 (0)
Duration of Response (Confirmed, months) - Central [7]	Mean (SD)	5.69 (3.59)	5.91 (4.55)	5.71 (3.62)
Duration of Response (Confirmed, months) - Central [7]	Median	4.53	4.32	4.53
Duration of Response (Confirmed, months) - Central [7]	Q1, Q3	2.92, 7.16	2.83, 9.00	2.92, 7.16
Duration of Response (Confirmed, months) - Central [7]	Min, Max	1.18, 20.76	2.56, 12.45	1.18, 20.76

[1] Duration of treatment (months) = (Last treatment date - First treatment date + 1) / 30.4375.
[2] Duration of follow-up (months) = (Last contact date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[3] Duration of safety follow-up (months) = (min(Cutoff date, Last treatment date + 30, New anticancer therapy start date, Death date, Last contact date) - First treatment date + 1) / 30.4375.
[4] Duration = Event: (Date of best response - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Date of first SD - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[5] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Last contact date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[6] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Last assessment date - Date of randomization + 1) / 30.4375
[7] Duration = Event: (Date of event - First Response (Confirmed) date + 1) / 30.4375; Censor:(Last assessment date - First Response (Confirmed) date + 1) / 30.4375.
[8] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Cutoff date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[9] Duration = Event: (Last assessment date - Date of randomization + 1) / 30.4375, where only assessment points with non-missing outcome data on or after Date of randomization is considered.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Duration of Treatment and Follow-up
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)	Total (N=441)
Duration of Response (Confirmed, months) - Local [7]	n (missing)	43 (0)	7 (0)	50 (0)
Duration of Response (Confirmed, months) - Local [7]	Mean (SD)	5.84 (3.39)	6.33 (2.74)	5.91 (3.28)
Duration of Response (Confirmed, months) - Local [7]	Median	5.32	5.75	5.44
Duration of Response (Confirmed, months) - Local [7]	Q1, Q3	3.65, 6.93	4.63, 8.48	3.94, 6.93
Duration of Response (Confirmed, months) - Local [7]	Min, Max	1.18, 20.76	2.56, 11.07	1.18, 20.76
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Central [6]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Central [6]	Mean (SD)	17.82 (11.51)	18.17 (11.89)	18.00 (11.69)
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Central [6]	Median	26.64	26.64	26.64
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Central [6]	Q1, Q3	2.79, 26.64	1.51, 26.64	2.63, 26.64
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Central [6]	Min, Max	0.03, 26.64	0.03, 26.64	0.03, 26.64
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Local [6]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Local [6]	Mean (SD)	18.94 (11.17)	19.48 (11.40)	19.21 (11.28)
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Local [6]	Median	26.64	26.64	26.64
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Local [6]	Q1, Q3	4.16, 26.64	5.49, 26.64	5.16, 26.64
Duration of Time to Response (Confirmed, months) - Local [6]	Min, Max	0.03, 26.64	0.03, 26.64	0.03, 26.64
Duration of Progression After Next Line of Therapy (months) [5]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Progression After Next Line of Therapy (months) [5]	Mean (SD)	8.17 (5.06)	5.46 (4.11)	6.82 (4.80)
Duration of Progression After Next Line of Therapy (months) [5]	Median	7.49	4.57	5.78
Duration of Progression After Next Line of Therapy (months) [5]	Q1, Q3	4.39, 10.68	2.53, 7.29	3.35, 9.00
Duration of Progression After Next Line of Therapy (months) [5]	Min, Max	0.03, 25.76	0.03, 22.01	0.03, 25.76
Duration of Time to First Subsequent Therapy (months) [8]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Time to First Subsequent Therapy (months) [8]	Mean (SD)	6.71 (4.40)	4.61 (4.56)	5.66 (4.60)
Duration of Time to First Subsequent Therapy (months) [8]	Median	5.57	2.96	4.37
Duration of Time to First Subsequent Therapy (months) [8]	Q1, Q3	3.38, 9.28	1.71, 6.01	2.17, 7.85
Duration of Time to First Subsequent Therapy (months) [8]	Min, Max	0.13, 23.72	0.03, 25.53	0.03, 25.53
Duration of Time to Second Subsequent Therapy (months) [8]	n (missing)	220 (0)	221 (0)	441 (0)
Duration of Time to Second Subsequent Therapy (months) [8]	Mean (SD)	8.87 (5.26)	6.53 (4.96)	7.70 (5.24)
Duration of Time to Second Subsequent Therapy (months) [8]	Median	8.00	5.09	6.77
Duration of Time to Second Subsequent Therapy (months) [8]	Q1, Q3	4.67, 11.60	3.06, 8.74	3.88, 10.22
Duration of Time to Second Subsequent Therapy (months) [8]	Min, Max	0.13, 26.78	0.03, 25.53	0.03, 26.78
Duration of EQ-5D-5L (months) [9]	n (missing)	213 (7)	194 (27)	407 (34)
Duration of EQ-5D-5L (months) [9]	Mean (SD)	5.82 (4.20)	2.73 (2.80)	4.35 (3.91)
Duration of EQ-5D-5L (months) [9]	Median	4.67	1.87	2.89
Duration of EQ-5D-5L (months) [9]	Q1, Q3	2.76, 8.31	1.02, 3.52	1.48, 6.47
Duration of EQ-5D-5L (months) [9]	Min, Max	0.03, 23.66	0.03, 15.77	0.03, 23.66
Duration of EORTC QLQ-C30 (months) [9]	n (missing)	214 (6)	194 (27)	408 (33)
Duration of EORTC QLQ-C30 (months) [9]	Mean (SD)	5.82 (4.19)	2.73 (2.80)	4.35 (3.91)
Duration of EORTC QLQ-C30 (months) [9]	Median	4.71	1.87	2.89
Duration of EORTC QLQ-C30 (months) [9]	Q1, Q3	2.79, 8.31	1.02, 3.52	1.48, 6.47
Duration of EORTC QLQ-C30 (months) [9]	Min, Max	0.03, 23.66	0.03, 15.77	0.03, 23.66
Duration of FACT-C (months) [9]	n (missing)	214 (6)	195 (26)	409 (32)
Duration of FACT-C (months) [9]	Mean (SD)	5.82 (4.19)	2.72 (2.79)	4.34 (3.91)
Duration of FACT-C (months) [9]	Median	4.71	1.87	2.89
Duration of FACT-C (months) [9]	Q1, Q3	2.79, 8.31	1.02, 3.52	1.48, 6.47
Duration of FACT-C (months) [9]	Min, Max	0.03, 23.66	0.03, 15.77	0.03, 23.66

[1] Duration of treatment (months) = (Last treatment date - First treatment date + 1) / 30.4375.
[2] Duration of follow-up (months) = (Last contact date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[3] Duration of safety follow-up (months) = (min(Cutoff date, Last treatment date + 30, New anticancer therapy start date, Death date, Last contact date) - First treatment date + 1) / 30.4375.
[4] Duration = Event: (Date of best response - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Date of first SD - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[5] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Last contact date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[6] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Last assessment date - Date of randomization + 1) / 30.4375
[7] Duration = Event: (Date of event - First Response (Confirmed) date + 1) / 30.4375; Censor:(Last assessment date - First Response (Confirmed) date + 1) / 30.4375.
[8] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Cutoff date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[9] Duration = Event: (Last assessment date - Date of randomization + 1) / 30.4375, where only assessment points with non-missing outcome data on or after Date of randomization is considered.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Duration of Treatment and Follow-up
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)	Total (N=441)
Duration of PGIC (months) [9]	n (missing)	208 (12)	177 (44)	385 (56)
Duration of PGIC (months) [9]	Mean (SD)	5.88 (4.20)	2.87 (2.84)	4.49 (3.93)
Duration of PGIC (months) [9]	Median	4.71	1.91	3.09
Duration of PGIC (months) [9]	Q1, Q3	2.83, 8.33	1.08, 3.71	1.61, 6.54
Duration of PGIC (months) [9]	Min, Max	0.03, 23.62	0.03, 15.77	0.03, 23.62

[1] Duration of treatment (months) = (Last treatment date - First treatment date + 1) / 30.4375.
[2] Duration of follow-up (months) = (Last contact date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[3] Duration of safety follow-up (months) = (min(Cutoff date, Last treatment date + 30, New anticancer therapy start date, Death date, Last contact date) - First treatment date + 1) / 30.4375.
[4] Duration = Event: (Date of best response - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Date of first SD - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[5] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Last contact date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[6] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Last assessment date - Date of randomization + 1) / 30.4375
[7] Duration = Event: (Date of event - First Response (Confirmed) date + 1) / 30.4375; Censor:(Last assessment date - First Response (Confirmed) date + 1) / 30.4375.
[8] Duration = Event: (Date of event - Date of randomization + 1) / 30.4375; Censor:(Cutoff date - Date of randomization + 1) / 30.4375.
[9] Duration = Event: (Last assessment date - Date of randomization + 1) / 30.4375, where only assessment points with non-missing outcome data on or after Date of randomization is considered.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Prior Systemic Anti-cancer Therapy by Category
(Full Analysis Set)

Category	ENCO+CETUX (N=220) n (%)	Control (N=221) n (%)	Total (N=441) n (%)
Any prior systemic anticancer therapy	220 (100.0)	221 (100.0)	441 (100.0)
Any VEGF(R)-based therapy [a]	146 (66.4)	147 (66.5)	293 (66.4)
Any chemotherapy + VEGF(R)-based therapy	146 (66.4)	147 (66.5)	293 (66.4)
OX-combination (w/o IRI) + VEGF(R)-based therapy	66 (30.0)	76 (34.4)	142 (32.2)
Combination incl. FP + OX [b] + VEGF(R)-based therapy	66 (30.0)	76 (34.4)	142 (32.2)
Other combination incl. OX [c] + VEGF(R)-based therapy	0	0	0
IRI-combination (w/o OX) + VEGF(R)-based therapy	46 (20.9)	56 (25.3)	102 (23.1)
Combination incl. FP + IRI [d] + VEGF(R)-based therapy	45 (20.5)	56 (25.3)	101 (22.9)
Other combination incl. IRI [e] + VEGF(R)-based therapy	1 (0.5)	0	1 (0.2)
OX-IRI-combination + VEGF(R)-based therapy	44 (20.0)	36 (16.3)	80 (18.1)
FOLFOXIRI + VEGF(R)-based therapy	37 (16.8)	33 (14.9)	70 (15.9)
Combination incl. FP + OX + IRI [f] + VEGF(R)-based therapy	44 (20.0)	36 (16.3)	80 (18.1)
Other combination incl. OX + IRI + VEGF(R)-based therapy	0	0	0
Combination without OX + IRI [g] + VEGF(R)-based therapy	0	0	0
Mono-chemotherapy + VEGF(R)-based therapy	11 (5.0)	2 (0.9)	13 (2.9)
Fluoropyrimidine [h] + VEGF(R)-based therapy	9 (4.1)	1 (0.5)	10 (2.3)
Platinum derivate [i] + VEGF(R)-based therapy	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Irinotecan + VEGF(R)-based therapy	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Other [j] + VEGF(R)-based therapy	0	0	0
VEGF(R)-based therapy alone	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Any other targeted agent [k]	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (0.9)
Any chemotherapy + other targeted agent	0	1 (0.5)	1 (0.2)
OX-combination (w/o IRI) + other targeted agent	0	0	0
Combination incl. FP + OX [b] + other targeted agent	0	0	0
Other combination incl. OX [c] + other targeted agent	0	0	0
IRI-combination (w/o OX) + other targeted agent	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Combination incl. FP + IRI [d] + other targeted agent	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Other combination incl. IRI [e] + other targeted agent	0	0	0
OX-IRI-combination + other targeted agent	0	0	0

[a] includes: Aflibercept, Bevacizumab, Regorafenib; [b] includes: FOLFOX, CAPOX, 5-FU/FA/CAP/OX, 5-FU/FA/MIT/OX; [c] includes: OX/RAL; [d] includes: FOLFIRI, CAP/IRI, 5-FU/FA/CAP/IRI; [e] includes: IRI/RAL
[f] includes: FOLFOXIRI, CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/MIT/OX/IRI; [g] includes: CARB/ETO; [h] includes: 5-FU/FA, CAP, FLO; [i] includes: OX, CIS; [j] includes: MIT, VIN
[k] includes: Leftolimod, Nivolumab, Pembrolizumab; [l] includes: other agents including investigational drugs
The following substances have not been included in other agents: atorvastatin calcium, ethiodized oil
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Prior Systemic Anti-cancer Therapy by Category
(Full Analysis Set)

Category	ENCO+CETUX (N=220) n (%)	Control (N=221) n (%)	Total (N=441) n (%)
FOLFOXIRI + other targeted agent	0	0	0
Combination incl. FP + OX + IRI [f] + other targeted agent	0	0	0
Other combination incl. OX + IRI + other targeted agent	0	0	0
Combination without OX + IRI [g] + other targeted agent	0	0	0
Mono-chemotherapy + other targeted agent	0	0	0
Fluoropyrimidine [h] + other targeted agent	0	0	0
Platinum derivate [i] + other targeted agent	0	0	0
Irinotecan + other targeted agent	0	0	0
Other [j] + other targeted agent	0	0	0
Other targeted agent alone	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
Any other compound [l]	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
Any chemotherapy + other compound	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
OX-combination (w/o IRI) + other compound	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Combination incl. FP + OX [b] + other compound	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Other combination incl. OX [c] + other compound	0	0	0
IRI-combination (w/o OX) + other compound	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Combination incl. FP + IRI [d] + other compound	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Other combination incl. IRI [e] + other compound	0	0	0
OX-IRI-combination + other compound	1 (0.5)	0	1 (0.2)
FOLFOXIRI + other compound	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Combination incl. FP + OX + IRI [f] + other compound	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Other combination incl. OX + IRI + other compound	0	0	0
Combination without OX + IRI [g] + other compound	0	0	0
Mono-chemotherapy + other compound	0	0	0
Fluoropyrimidine [h] + other compound	0	0	0
Platinum derivate [i] + other compound	0	0	0
Irinotecan + other compound	0	0	0
Other [j] + other compound	0	0	0
Other compound alone	0	2 (0.9)	2 (0.5)

[a] includes: Aflibercept, Bevacizumab, Regorafenib; [b] includes: FOLFOX, CAPOX, 5-FU/FA/CAP/OX, 5-FU/FA/MIT/OX; [c] includes: OX/RAL; [d] includes: FOLFIRI, CAP/IRI, 5-FU/FA/CAP/IRI; [e] includes: IRI/RAL
[f] includes: FOLFOXIRI, CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/MIT/OX/IRI; [g] includes: CARB/ETO; [h] includes: 5-FU/FA, CAP, FLO; [i] includes: OX, CIS; [j] includes: MIT, VIN
[k] includes: Leftolimod, Nivolumab, Pembrolizumab; [l] includes: other agents including investigational drugs
The following substances have not been included in other agents: atorvastatin calcium, ethiodized oil
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Prior Systemic Anti-cancer Therapy by Category
(Full Analysis Set)

Category	ENCO+CETUX (N=220) n (%)	Control (N=221) n (%)	Total (N=441) n (%)
Any chemotherapy	126 (57.3)	123 (55.7)	249 (56.5)
OX-combination (w/o IRI)	104 (47.3)	92 (41.6)	196 (44.4)
Combination incl. FP + OX [b]	103 (46.8)	92 (41.6)	195 (44.2)
Other combination incl. OX [c]	2 (0.9)	0	2 (0.5)
IRI-combination (w/o OX)	20 (9.1)	20 (9.0)	40 (9.1)
Combination incl. FP + IRI [d]	20 (9.1)	20 (9.0)	40 (9.1)
Other combination incl. IRI [e]	0	0	0
OX-IRI-combination	9 (4.1)	11 (5.0)	20 (4.5)
FOLFOXIRI	8 (3.6)	9 (4.1)	17 (3.9)
Combination incl. FP+ OX + IRI [f]	9 (4.1)	11 (5.0)	20 (4.5)
Other combination incl. OX + IRI	0	0	0
Combination without OX + IRI [g]	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Mono-chemotherapy	16 (7.3)	25 (11.3)	41 (9.3)
Fluoropyrimidine [h]	15 (6.8)	20 (9.0)	35 (7.9)
Platinum derivate [i]	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
Irinotecan	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Other [j]	0	2 (0.9)	2 (0.5)

[a] includes: Aflibercept, Bevacizumab, Regorafenib; [b] includes: FOLFOX, CAPOX, 5-FU/FA/CAP/OX, 5-FU/FA/MIT/OX; [c] includes: OX/RAL; [d] includes: FOLFIRI, CAP/IRI, 5-FU/FA/CAP/IRI; [e] includes: IRI/RAL
[f] includes: FOLFOXIRI, CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/CAP/OX/IRI, 5-FU/FA/MIT/OX/IRI; [g] includes: CARB/ETO; [h] includes: 5-FU/FA, CAP, FLO; [i] includes: OX, CIS; [j] includes: MIT, VIN
[k] includes: Leftolimod, Nivolumab, Pembrolizumab; [l] includes: other agents including investigational drugs
The following substances have not been included in other agents: atorvastatin calcium, ethiodized oil
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Subsequent Therapy by Category
(Full Analysis Set)

Therapy	Category	ENCO+CETUX (N=220) n (%)	Control (N=221) n (%)	Total (N=441) n (%)
First subsequent therapy	Any therapy	120 (54.5)	112 (50.7)	232 (52.6)
	irinotecan combination + VEGFi	24 (20.0)	11 (9.8)	35 (15.1)
	radiotherapy	25 (20.8)	7 (6.3)	32 (13.8)
	chemotherapy	5 (4.2)	15 (13.4)	20 (8.6)
	irinotecan combination	14 (11.7)	2 (1.8)	16 (6.9)
	oxaliplatin combination	6 (5.0)	10 (8.9)	16 (6.9)
	BRAFi + MEKi + EGFRi	1 (0.8)	13 (11.6)	14 (6.0)
	irinotecan + oxaliplatin combination + VEGFi	5 (4.2)	5 (4.5)	10 (4.3)
	palliative surgery	6 (5.0)	4 (3.6)	10 (4.3)
	kinase inhibitor	7 (5.8)	2 (1.8)	9 (3.9)
	oxaliplatin combination + VEGFi	2 (1.7)	6 (5.4)	8 (3.4)
	irinotecan combination + EGFRi	2 (1.7)	5 (4.5)	7 (3.0)
	BRAFi + EGFRi + irinotecan	0	6 (5.4)	6 (2.6)
	irinotecan + EGFRi	1 (0.8)	5 (4.5)	6 (2.6)
	chemotherapy + VEGFi	2 (1.7)	3 (2.7)	5 (2.2)
	immunotherapy	3 (2.5)	2 (1.8)	5 (2.2)
	irinotecan	5 (4.2)	0	5 (2.2)
	BRAFi + EGFRi	1 (0.8)	3 (2.7)	4 (1.7)
	other	1 (0.8)	3 (2.7)	4 (1.7)
	EGFRi	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
	biopsy	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
	irinotecan + VEGFi	2 (1.7)	0	2 (0.9)
	radical surgery	2 (1.7)	0	2 (0.9)
	BRAFi + MEKi + EGFRi + kinase inhibitor	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	MEKi + BRAFi + chemotherapy	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	MEKi + immunotherapy + biopsy	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	VEGFi	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	chemotherapy + EGFRi	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	chemotherapy combination	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	immunotherapy + VEGFi	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	immunotherapy + other	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	irinotecan + EGFRi + immunotherapy	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	irinotecan + oxaliplatin combination	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	kinase inhibitor + EGFRi	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	kinase inhibitor + immunotherapy	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Second subsequent therapy	Any therapy	23 (10.5)	44 (19.9)	67 (15.2)
	chemotherapy	8 (34.8)	7 (15.9)	15 (22.4)
	kinase inhibitor	4 (17.4)	3 (6.8)	7 (10.4)
	oxaliplatin combination	1 (4.3)	4 (9.1)	5 (7.5)
	irinotecan + oxaliplatin combination + VEGFi	3 (13.0)	1 (2.3)	4 (6.0)
	BRAFi + EGFRi	0	3 (6.8)	3 (4.5)
	BRAFi + MEKi + EGFRi	0	3 (6.8)	3 (4.5)
	immunotherapy	1 (4.3)	2 (4.5)	3 (4.5)
	irinotecan combination + VEGFi	1 (4.3)	2 (4.5)	3 (4.5)
	other	0	3 (6.8)	3 (4.5)
	BRAFi	0	2 (4.5)	2 (3.0)
	chemotherapy + VEGFi	0	2 (4.5)	2 (3.0)
	chemotherapy combination	1 (4.3)	1 (2.3)	2 (3.0)
	irinotecan + EGFRi	1 (4.3)	1 (2.3)	2 (3.0)
	irinotecan combination	0	2 (4.5)	2 (3.0)
	BRAFi + EGFRi + irinotecan	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	BRAFi + MEKi + EGFRi + kinase inhibitor	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	BRAFi + MEKi + immunotherapy	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	MEKi + BRAFi + chemotherapy	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	chemotherapy + immunotherapy	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	irinotecan + EGFRi + immunotherapy	1 (4.3)	0	1 (1.5)
	irinotecan + oxaliplatin + VGEFi + immunotherapy	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	irinotecan + oxaliplatin combination + EGFRi	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	kinase inhibitor + EGFRi	1 (4.3)	0	1 (1.5)

Terms are sorted in descending frequency of Total column.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Subsequent Therapy by Category
(Full Analysis Set)

Therapy	Category	ENCO+CETUX (N=220) n (%)	Control (N=221) n (%)	Total (N=441) n (%)
Second subsequent therapy	kinase inhibitor + immunotherapy	0	1 (2.3)	1 (1.5)
	oxaliplatin combination + immunotherapy	1 (4.3)	0	1 (1.5)

Terms are sorted in descending frequency of Total column.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per Central Review
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)
Incidence n/N (%)	43/ 220 (19.5)		4/ 221 (1.8)
Stratified Odds Ratio (95%-CI)		13.60 (4.76, 38.85)	
p-Value		<.0001	
Relative Risk (95%-CI)		10.80 (3.94, 29.57)	
p-Value		<.0001	
Risk Difference (95%-CI)		17.74 (12.21, 23.26)	
p-Value		<.0001	

95%-CI and p-Value for Odds Ratio were constructed by a stratified logistic regression model (Wald).
95%-CI and p-Values for Relative Risk and Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald).
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per Central Review - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	Control(N=221) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	Odds Ratio (95% CI)	p-Value	Risk Difference (95% CI)	p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS									NE
0	27/ 113 (23.9)	0/ 112 (0.0)	54.52 (3.37, 882.97)	0.0049	71.53 (4.30, 1189.21)	0.0029	23.89 (16.03, 31.76)	<.0001	
1	16/ 107 (15.0)	4/ 109 (3.7)	4.07 (1.41, 11.79)	0.0096	4.62 (1.49, 14.30)	0.0080	11.28 (3.66, 18.91)	0.0037	
Prior Use of Irinotecan									0.7241
Yes	16/ 113 (14.2)	1/ 112 (0.9)	15.86 (2.14, 117.57)	0.0069	18.31 (2.38, 140.61)	0.0052	13.27 (6.61, 19.93)	<.0001	
No	27/ 107 (25.2)	3/ 109 (2.8)	9.17 (2.87, 29.32)	0.0002	11.92 (3.49, 40.70)	<.0001	22.48 (13.70, 31.27)	<.0001	
Cetuximab Source									NE
US-licensed	2/ 28 (7.1)	0/ 29 (0.0)	5.17 (0.26, 103.18)	0.2819	5.57 (0.26, 121.27)	0.2749	7.14 (-2.40, 16.68)	0.1422	
EU-approved	41/ 192 (21.4)	4/ 192 (2.1)	10.25 (3.74, 28.06)	<.0001	12.76 (4.47, 36.42)	<.0001	19.27 (13.13, 25.41)	<.0001	
Region									NE
North America	2/ 29 (6.9)	0/ 29 (0.0)	5.00 (0.25, 99.82)	0.2921	5.36 (0.25, 116.76)	0.2852	6.90 (-2.33, 16.12)	0.1427	
Europe	31/ 144 (21.5)	0/ 125 (0.0)	54.74 (3.38, 885.53)	0.0048	69.66 (4.21, 1151.56)	0.0030	21.53 (14.81, 28.24)	<.0001	
Rest of World	10/ 47 (21.3)	4/ 67 (6.0)	3.56 (1.19, 10.68)	0.0233	4.26 (1.25, 14.54)	0.0208	15.31 (2.30, 28.31)	0.0210	
Number of Prior Regimens									0.7428
1	29/ 146 (19.9)	3/ 145 (2.1)	9.60 (2.99, 30.82)	0.0001	11.73 (3.49, 39.49)	<.0001	17.79 (10.92, 24.67)	<.0001	
2+	14/ 74 (18.9)	1/ 76 (1.3)	14.38 (1.94, 106.60)	0.0091	17.50 (2.24, 136.89)	0.0064	17.60 (8.32, 26.89)	0.0002	
Race									0.1506
Caucasian	37/ 183 (20.2)	2/ 172 (1.2)	17.39 (4.26, 71.05)	<.0001	21.54 (5.10, 90.91)	<.0001	19.06 (13.02, 25.09)	<.0001	
Non-Caucasian	5/ 29 (17.2)	2/ 42 (4.8)	3.62 (0.75, 17.40)	0.1082	4.17 (0.75, 23.18)	0.1031	12.48 (-2.70, 27.66)	0.1072	
Age <65 years vs. >=65 years									0.6972
<65 years	26/ 137 (19.0)	3/ 149 (2.0)	9.43 (2.92, 30.44)	0.0002	11.40 (3.36, 38.62)	<.0001	16.96 (10.02, 23.91)	<.0001	
>=65 years	17/ 83 (20.5)	1/ 72 (1.4)	14.75 (2.01, 108.09)	0.0081	18.29 (2.37, 141.27)	0.0053	19.09 (10.00, 28.19)	<.0001	
Gender									0.8340
Male	23/ 114 (20.2)	2/ 94 (2.1)	9.48 (2.29, 39.19)	0.0019	11.63 (2.66, 50.75)	0.0011	18.05 (10.12, 25.97)	<.0001	
Female	20/ 106 (18.9)	2/ 127 (1.6)	11.98 (2.87, 50.09)	0.0007	14.53 (3.31, 63.80)	0.0004	17.29 (9.54, 25.05)	<.0001	
Number of organs involved at baseline									0.8223
<=2	28/ 117 (23.9)	3/ 123 (2.4)	9.81 (3.07, 31.41)	0.0001	12.58 (3.71, 42.70)	<.0001	21.49 (13.29, 29.69)	<.0001	
>=3	15/ 103 (14.6)	1/ 98 (1.0)	14.27 (1.92, 106.01)	0.0094	16.53 (2.14, 127.76)	0.0072	13.54 (6.45, 20.64)	0.0002	
Baseline CEA									0.1666
>ULN	30/ 153 (19.6)	2/ 178 (1.1)	17.45 (4.24, 71.83)	<.0001	21.46 (5.04, 91.48)	<.0001	18.48 (12.01, 24.96)	<.0001	
<=ULN	13/ 67 (19.4)	2/ 42 (4.8)	4.07 (0.97, 17.16)	0.0555	4.81 (1.03, 22.55)	0.0460	14.64 (3.19, 26.09)	0.0122	
Baseline CRP									0.0187
>ULN	6/ 79 (7.6)	3/ 90 (3.3)	2.28 (0.59, 8.81)	0.2327	2.38 (0.58, 9.86)	0.2307	4.26 (-2.66, 11.18)	0.2274	
<=ULN	37/ 139 (26.6)	1/ 126 (0.8)	33.54 (4.67, 240.88)	0.0005	45.34 (6.12, 336.19)	0.0002	25.83 (18.32, 33.33)	<.0001	
Removal status of primary tumor									0.8891
Complete resection	30/ 123 (24.4)	3/ 122 (2.5)	9.92 (3.11, 31.64)	0.0001	12.80 (3.79, 43.23)	<.0001	21.93 (13.86, 30.00)	<.0001	
No resection/Partial resection	13/ 97 (13.4)	1/ 99 (1.0)	13.27 (1.77, 99.48)	0.0119	15.17 (1.94, 118.37)	0.0095	12.39 (5.33, 19.45)	0.0006	
Side of tumor									NE
Left	15/ 83 (18.1)	3/ 68 (4.4)	4.10 (1.24, 13.57)	0.0210	4.78 (1.32, 17.28)	0.0171	13.66 (4.05, 23.27)	0.0053	
Right	22/ 110 (20.0)	1/ 119 (0.8)	23.80 (3.26, 173.62)	0.0018	29.50 (3.90, 223.03)	0.0010	19.16 (11.51, 26.81)	<.0001	
Both	5/ 11 (45.5)	0/ 22 (0.0)	21.08 (1.27, 350.08)	0.0335	38.08 (1.85, 783.18)	0.0183	45.45 (16.03, 74.88)	0.0025	
Liver metastases 1									0.2422
Yes	26/ 134 (19.4)	1/ 128 (0.8)	24.84 (3.42, 180.34)	0.0015	30.57 (4.08, 229.03)	0.0009	18.62 (11.75, 25.49)	<.0001	
No	17/ 86 (19.8)	3/ 93 (3.2)	6.13 (1.86, 20.18)	0.0029	7.39 (2.08, 26.24)	0.0020	16.54 (7.39, 25.69)	0.0004	

95%-CI and p-Value for Odds Ratio were constructed by an unstratified logistic regression model (Wald).
95%-CI and p-Values for Relative Risk and Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald).
p-Value for interaction from an unstratified logistic regression model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per Investigator
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)
Incidence n/N (%)	43/ 220 (19.5)		7/ 221 (3.2)
Stratified Odds Ratio (95%-CI)		7.72 (3.35, 17.79)	
p-Value		<.0001	
Relative Risk (95%-CI)		6.17 (2.84, 13.42)	
p-Value		<.0001	
Risk Difference (95%-CI)		16.38 (10.65, 22.10)	
p-Value		<.0001	

95%-CI and p-Value for Odds Ratio were constructed by a stratified logistic regression model (Wald).
95%-CI and p-Values for Relative Risk and Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald).
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Overall Survival (OS)
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	128/ 220 (58.2)		157/ 221 (71.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.3 (8.0, 11.3)		5.9 (5.1, 7.1)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.60 (0.47, 0.76)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.61 (0.48, 0.77)	
log-rank p-value		<.0001	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

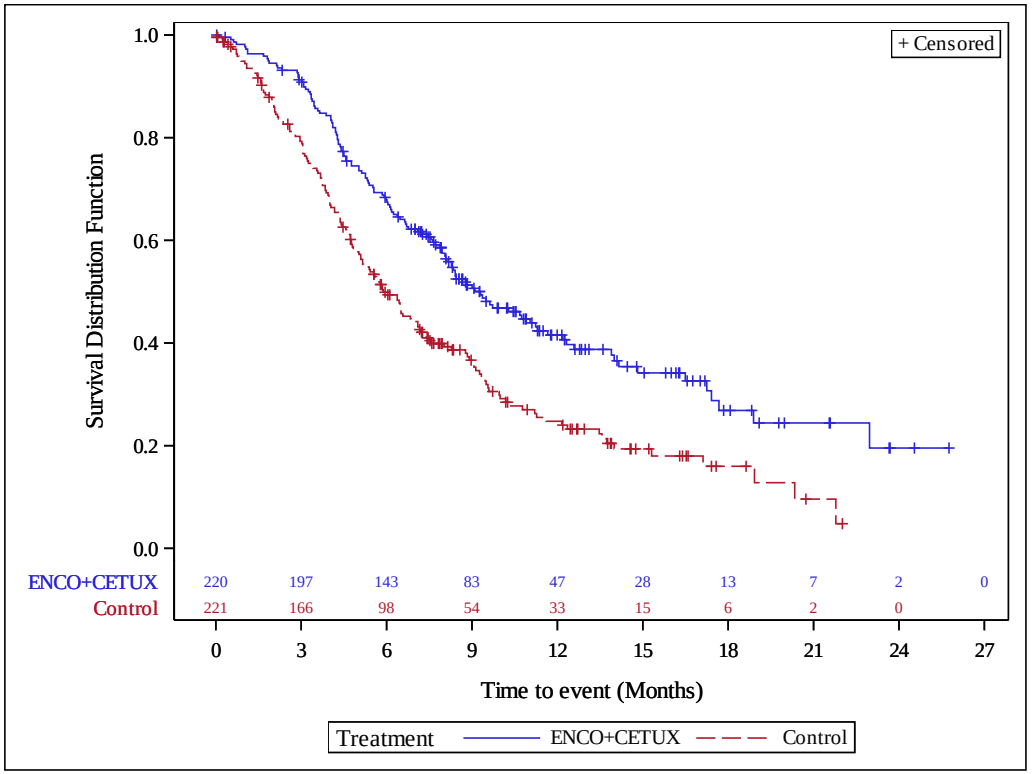
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Overall Survival (OS) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.1899
0	50/ 113 (44.2)	13.9 (10.7, 18.9)	72/ 112 (64.3)	7.1 (5.8, 9.6)	0.49 (0.34, 0.71)	<.0001	
1	78/ 107 (72.9)	6.1 (5.0, 8.1)	85/ 109 (78.0)	5.0 (4.2, 6.5)	0.70 (0.51, 0.95)	0.0228	
Prior Use of Irinotecan							0.2440
Yes	66/ 113 (58.4)	8.3 (5.6, 10.7)	76/ 112 (67.9)	5.9 (4.4, 7.4)	0.71 (0.51, 0.99)	0.0400	
No	62/ 107 (57.9)	11.0 (8.4, 14.0)	81/ 109 (74.3)	6.0 (5.2, 8.0)	0.51 (0.36, 0.71)	<.0001	
Cetuximab Source							0.0315
US-licensed	22/ 28 (78.6)	7.8 (5.3, 9.3)	21/ 29 (72.4)	7.1 (4.3, 17.1)	1.07 (0.58, 1.94)	0.8390	
EU-approved	106/ 192 (55.2)	9.7 (8.3, 12.6)	136/ 192 (70.8)	5.8 (4.8, 6.9)	0.54 (0.42, 0.69)	<.0001	
Region							0.1054
North America	22/ 29 (75.9)	8.0 (5.3, 9.3)	21/ 29 (72.4)	7.1 (4.3, 17.1)	1.03 (0.57, 1.88)	0.9209	
Europe	84/ 144 (58.3)	9.4 (7.6, 11.3)	90/ 125 (72.0)	5.1 (4.2, 6.5)	0.53 (0.40, 0.72)	<.0001	
Rest of World	22/ 47 (46.8)	13.9 (7.9, NE)	46/ 67 (68.7)	6.9 (5.7, 9.6)	0.50 (0.30, 0.84)	0.0074	
Number of Prior Regimens							0.8953
1	84/ 146 (57.5)	9.6 (8.4, 12.2)	98/ 145 (67.6)	6.4 (5.4, 8.0)	0.60 (0.45, 0.81)	0.0007	
2+	44/ 74 (59.5)	7.9 (5.3, 14.2)	59/ 76 (77.6)	5.1 (4.0, 7.2)	0.61 (0.41, 0.90)	0.0112	
Race							0.1773
Caucasian	114/ 183 (62.3)	8.4 (7.6, 10.7)	127/ 172 (73.8)	5.8 (4.8, 6.9)	0.63 (0.49, 0.81)	0.0003	
Non-Caucasian	11/ 29 (37.9)	12.6 (10.3, NE)	26/ 42 (61.9)	6.6 (4.7, 9.3)	0.37 (0.18, 0.75)	0.0046	
Age <65 years vs. >=65 years							0.5184
<65 years	73/ 137 (53.3)	10.7 (8.3, 12.6)	104/ 149 (69.8)	6.5 (4.8, 8.3)	0.56 (0.42, 0.76)	0.0001	
>=65 years	55/ 83 (66.3)	8.3 (6.2, 9.7)	53/ 72 (73.6)	5.4 (4.6, 6.5)	0.65 (0.44, 0.95)	0.0252	
Gender							0.5378
Male	66/ 114 (57.9)	8.8 (7.3, 14.2)	69/ 94 (73.4)	5.7 (4.4, 7.3)	0.57 (0.41, 0.80)	0.0010	
Female	62/ 106 (58.5)	9.5 (8.0, 12.3)	88/ 127 (69.3)	6.4 (5.0, 8.0)	0.64 (0.46, 0.88)	0.0061	
Number of organs involved at baseline							0.0695
<=2	56/ 117 (47.9)	12.3 (10.7, 18.9)	81/ 123 (65.9)	6.6 (5.4, 8.9)	0.48 (0.34, 0.68)	<.0001	
>=3	72/ 103 (69.9)	6.7 (5.5, 8.1)	76/ 98 (77.6)	4.8 (3.9, 6.5)	0.76 (0.54, 1.05)	0.0898	
Baseline CEA							0.8156
>ULN	100/ 153 (65.4)	8.0 (6.6, 9.1)	133/ 178 (74.7)	5.2 (4.6, 6.4)	0.66 (0.51, 0.86)	0.0017	
<=ULN	28/ 67 (41.8)	17.7 (10.7, NE)	23/ 42 (54.8)	10.2 (7.6, 15.3)	0.61 (0.35, 1.07)	0.0833	
Baseline CRP							0.1751
>ULN	66/ 79 (83.5)	5.1 (4.3, 6.6)	79/ 90 (87.8)	4.0 (3.2, 4.7)	0.77 (0.55, 1.07)	0.1176	
<=ULN	60/ 139 (43.2)	14.0 (11.3, 23.0)	74/ 126 (58.7)	8.9 (7.1, 10.2)	0.53 (0.38, 0.75)	0.0002	
Removal status of primary tumor							0.2562
Complete resection	62/ 123 (50.4)	12.3 (8.3, 17.4)	88/ 122 (72.1)	5.8 (4.8, 7.6)	0.54 (0.39, 0.75)	0.0002	
No resection/Partial resection	66/ 97 (68.0)	8.3 (6.5, 9.7)	69/ 99 (69.7)	6.4 (4.8, 7.5)	0.69 (0.49, 0.97)	0.0313	
Side of tumor							0.8779
Left	46/ 83 (55.4)	9.7 (7.9, 13.9)	49/ 68 (72.1)	5.6 (4.4, 8.8)	0.57 (0.38, 0.85)	0.0053	
Right	64/ 110 (58.2)	9.4 (6.7, 12.3)	83/ 119 (69.7)	6.4 (5.0, 7.5)	0.65 (0.47, 0.90)	0.0092	
Both	7/ 11 (63.6)	8.0 (3.4, 17.4)	14/ 22 (63.6)	6.5 (4.2, 11.2)	0.60 (0.23, 1.56)	0.2863	
Liver metastases 1							0.2784
Yes	96/ 134 (71.6)	7.5 (6.0, 8.3)	101/ 128 (78.9)	4.4 (3.9, 5.2)	0.63 (0.47, 0.83)	0.0010	
No	32/ 86 (37.2)	23.0 (11.3, NE)	56/ 93 (60.2)	8.9 (6.5, 10.3)	0.46 (0.30, 0.71)	0.0004	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Overall Survival (OS)
(Full Analysis Set)

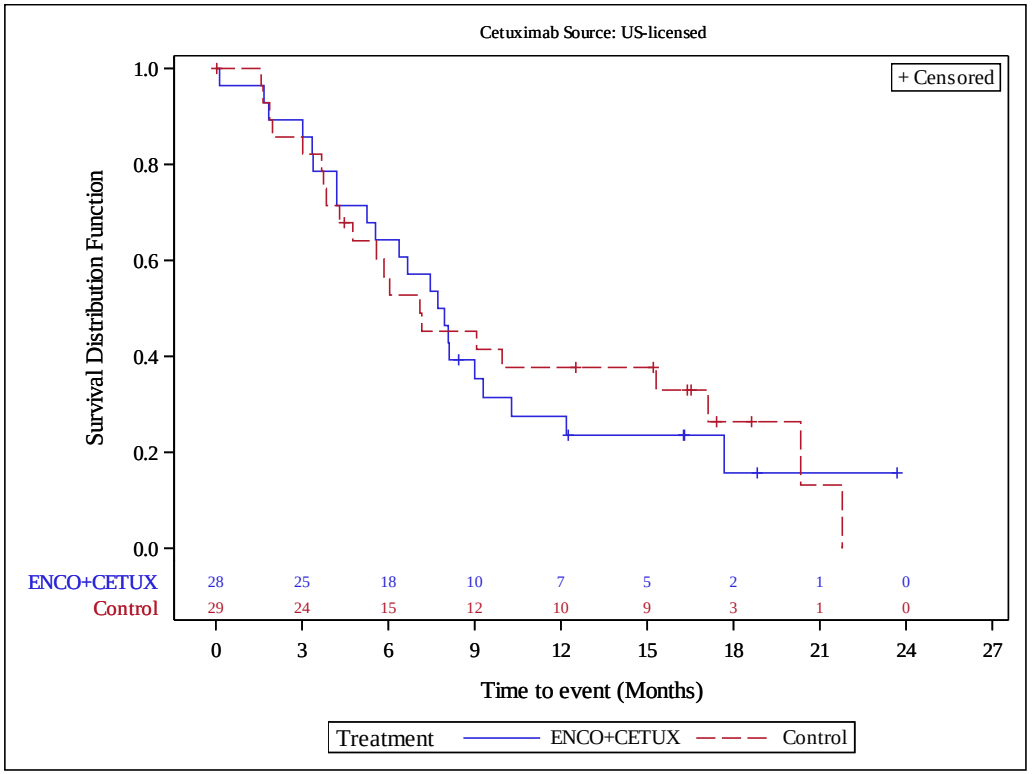
Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Overall Survival (OS)
(Full Analysis Set)

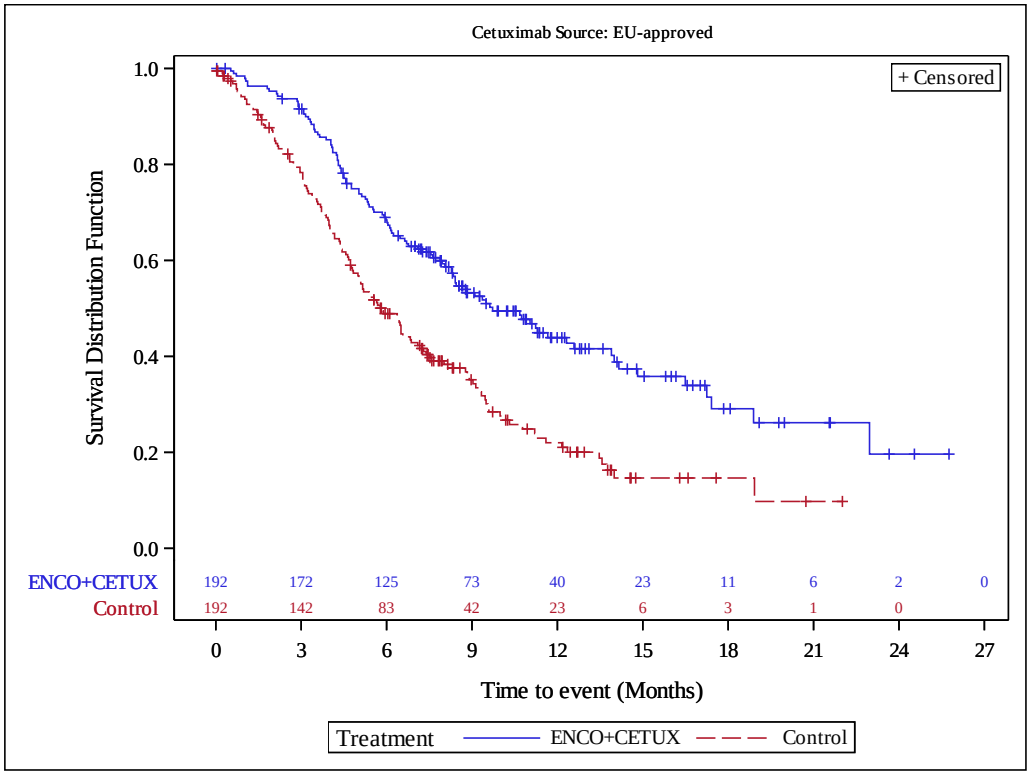
Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Overall Survival (OS)
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Progression-free Survival (PFS) per Central Review
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	167/ 220 (75.9)		147/ 221 (66.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	4.3 (4.1, 5.5)		1.5 (1.5, 1.9)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.46 (0.37, 0.58)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.44 (0.35, 0.55)	
log-rank p-value		<.0001	

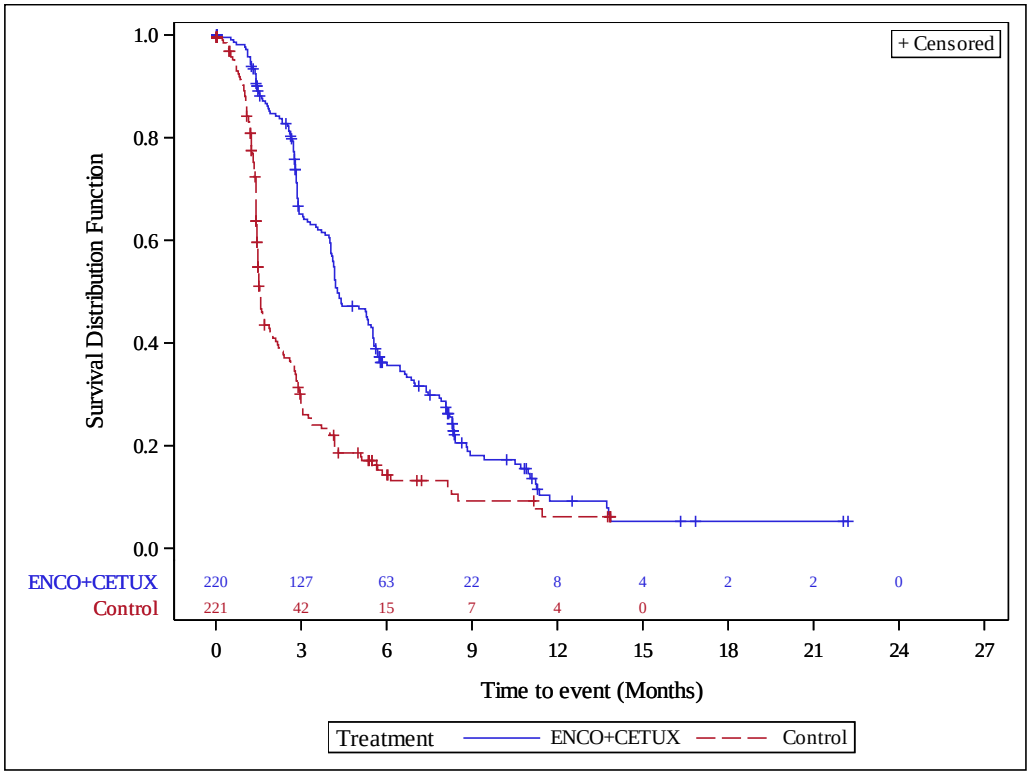
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Progression-free Survival (PFS) per Central Review - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0538
0	76/ 113 (67.3)	5.7 (4.4, 8.1)	72/ 112 (64.3)	1.6 (1.5, 2.6)	0.36 (0.26, 0.50)	<.0001	
1	91/ 107 (85.0)	4.0 (2.9, 4.2)	75/ 109 (68.8)	1.5 (1.4, 2.0)	0.57 (0.42, 0.78)	0.0003	
Prior Use of Irinotecan							0.6698
Yes	83/ 113 (73.5)	4.1 (2.9, 5.3)	76/ 112 (67.9)	1.5 (1.4, 1.6)	0.44 (0.32, 0.61)	<.0001	
No	84/ 107 (78.5)	5.3 (4.1, 6.6)	71/ 109 (65.1)	1.7 (1.5, 2.8)	0.47 (0.34, 0.65)	<.0001	
Cetuximab Source							0.6289
US-licensed	25/ 28 (89.3)	4.0 (2.7, 5.3)	12/ 29 (41.4)	1.6 (1.2, 3.3)	0.39 (0.18, 0.81)	0.0099	
EU-approved	142/ 192 (74.0)	4.4 (4.1, 5.6)	135/ 192 (70.3)	1.5 (1.5, 2.0)	0.46 (0.36, 0.58)	<.0001	
Region							0.8994
North America	25/ 29 (86.2)	4.0 (2.7, 5.3)	12/ 29 (41.4)	1.6 (1.2, 3.3)	0.38 (0.18, 0.79)	0.0079	
Europe	109/ 144 (75.7)	4.3 (4.0, 5.7)	93/ 125 (74.4)	1.6 (1.5, 2.2)	0.45 (0.34, 0.60)	<.0001	
Rest of World	33/ 47 (70.2)	4.4 (4.0, 8.4)	42/ 67 (62.7)	1.5 (1.4, 2.8)	0.45 (0.28, 0.72)	0.0006	
Number of Prior Regimens							0.6590
1	112/ 146 (76.7)	4.3 (4.0, 5.5)	97/ 145 (66.9)	1.7 (1.5, 2.6)	0.48 (0.36, 0.63)	<.0001	
2+	55/ 74 (74.3)	4.2 (2.9, 5.7)	50/ 76 (65.8)	1.5 (1.4, 1.6)	0.41 (0.28, 0.61)	<.0001	
Race							0.1281
Caucasian	147/ 183 (80.3)	4.2 (4.0, 5.3)	112/ 172 (65.1)	1.6 (1.5, 2.1)	0.48 (0.37, 0.62)	<.0001	
Non-Caucasian	16/ 29 (55.2)	5.6 (2.9, 11.0)	31/ 42 (73.8)	1.5 (1.3, 2.3)	0.32 (0.17, 0.59)	0.0002	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2375
<65 years	99/ 137 (72.3)	4.4 (4.1, 5.6)	103/ 149 (69.1)	1.5 (1.4, 1.7)	0.43 (0.32, 0.57)	<.0001	
>=65 years	68/ 83 (81.9)	4.2 (3.2, 5.5)	44/ 72 (61.1)	1.7 (1.5, 2.8)	0.55 (0.37, 0.80)	0.0019	
Gender							0.4705
Male	87/ 114 (76.3)	4.2 (2.9, 5.6)	71/ 94 (75.5)	1.5 (1.4, 1.9)	0.42 (0.30, 0.58)	<.0001	
Female	80/ 106 (75.5)	4.4 (4.1, 5.6)	76/ 127 (59.8)	1.7 (1.4, 2.3)	0.50 (0.36, 0.68)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.3825
<=2	87/ 117 (74.4)	5.4 (4.2, 5.8)	73/ 123 (59.3)	1.5 (1.5, 2.4)	0.43 (0.31, 0.59)	<.0001	
>=3	80/ 103 (77.7)	4.0 (2.9, 4.4)	74/ 98 (75.5)	1.6 (1.4, 2.1)	0.51 (0.37, 0.71)	<.0001	
Baseline CEA							0.8746
>ULN	123/ 153 (80.4)	4.1 (3.5, 4.4)	122/ 178 (68.5)	1.5 (1.4, 1.9)	0.47 (0.36, 0.61)	<.0001	
<=ULN	44/ 67 (65.7)	5.6 (4.3, 9.4)	25/ 42 (59.5)	1.6 (1.5, 4.2)	0.51 (0.31, 0.84)	0.0078	
Baseline CRP							0.4498
>ULN	66/ 79 (83.5)	2.9 (2.8, 4.0)	66/ 90 (73.3)	1.5 (1.4, 2.1)	0.52 (0.37, 0.74)	0.0002	
<=ULN	99/ 139 (71.2)	5.6 (4.4, 7.5)	77/ 126 (61.1)	1.6 (1.5, 2.6)	0.47 (0.35, 0.64)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.7895
Complete resection	94/ 123 (76.4)	4.4 (4.0, 5.7)	80/ 122 (65.6)	1.5 (1.4, 2.0)	0.47 (0.34, 0.63)	<.0001	
No resection/Partial resection	73/ 97 (75.3)	4.2 (3.5, 5.5)	67/ 99 (67.7)	1.6 (1.5, 2.3)	0.46 (0.33, 0.65)	<.0001	
Side of tumor							0.3272
Left	66/ 83 (79.5)	4.4 (3.1, 5.6)	47/ 68 (69.1)	1.6 (1.5, 2.6)	0.57 (0.39, 0.83)	0.0035	
Right	81/ 110 (73.6)	4.2 (3.8, 5.5)	79/ 119 (66.4)	1.5 (1.4, 1.7)	0.41 (0.30, 0.56)	<.0001	
Both	8/ 11 (72.7)	5.6 (1.4, 8.4)	13/ 22 (59.1)	2.2 (1.1, 4.2)	0.43 (0.17, 1.13)	0.0748	
Liver metastases 1							0.0020
Yes	112/ 134 (83.6)	4.1 (3.1, 4.3)	98/ 128 (76.6)	1.4 (1.4, 1.5)	0.28 (0.21, 0.38)	<.0001	
No	55/ 86 (64.0)	6.7 (4.4, 8.3)	49/ 93 (52.7)	3.0 (2.2, 4.2)	0.62 (0.42, 0.92)	0.0171	

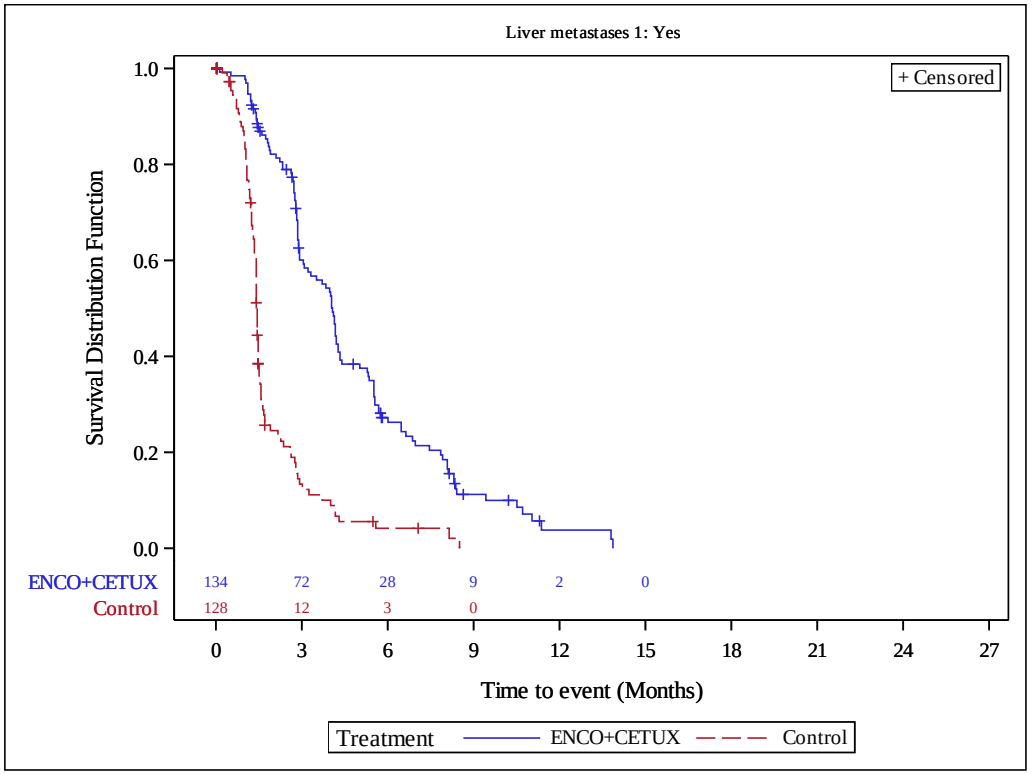
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Progression-free Survival (PFS) per Central Review
(Full Analysis Set)



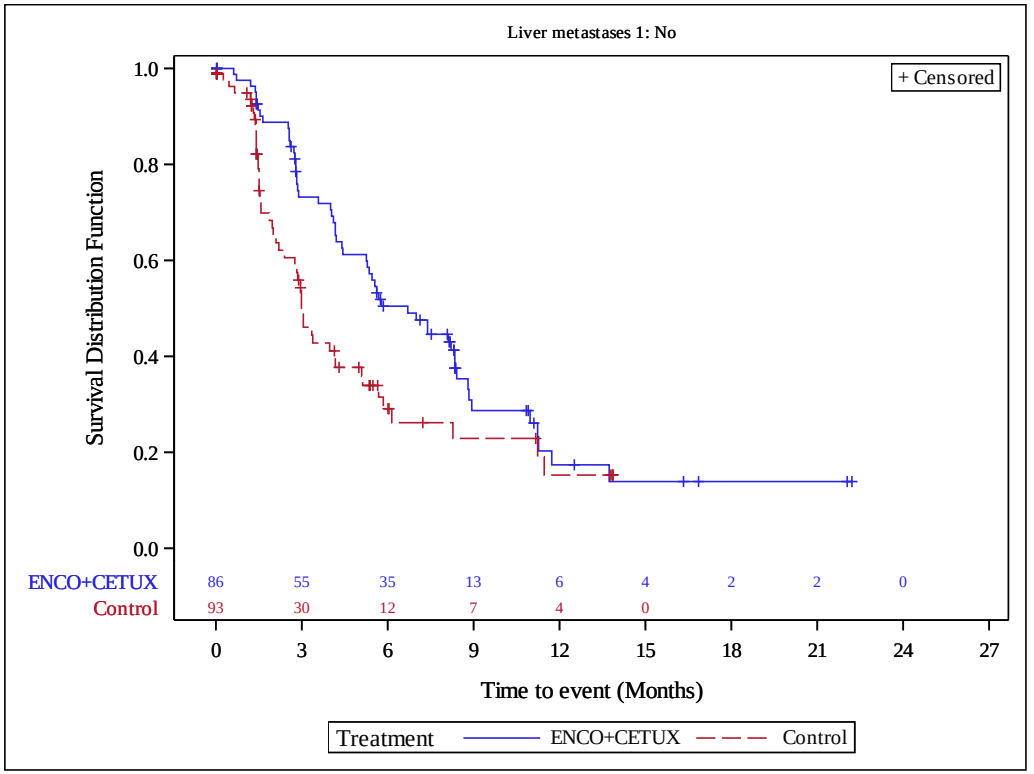
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Progression-free Survival (PFS) per Central Review
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Progression-free Survival (PFS) per Central Review
(Full Analysis Set)



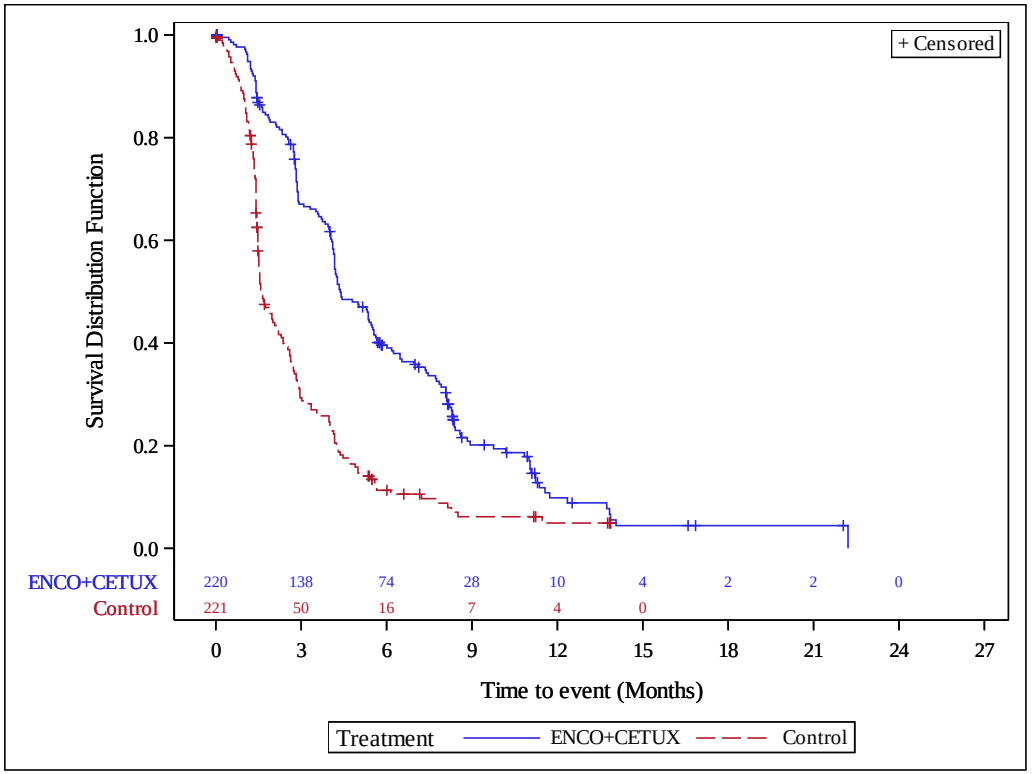
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Progression-free Survival (PFS) per Investigator
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	176/ 220 (80.0)		162/ 221 (73.3)
Median time to first event (95%-CI) (months)	4.4 (4.2, 5.5)		1.6 (1.5, 2.2)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.44 (0.36, 0.55)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.43 (0.34, 0.54)	
log-rank p-value		<.0001	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Progression-free Survival (PFS) per Investigator
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	31/ 43 (72.1)	2/ 4 (50.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	5.6 (4.1, 8.3)	5.6 (2.6, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	1.68 (0.39, 7.13)	
log-rank p-value	0.4668	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	1.88 (0.40, 8.96)	
log-rank p-value	0.4266	

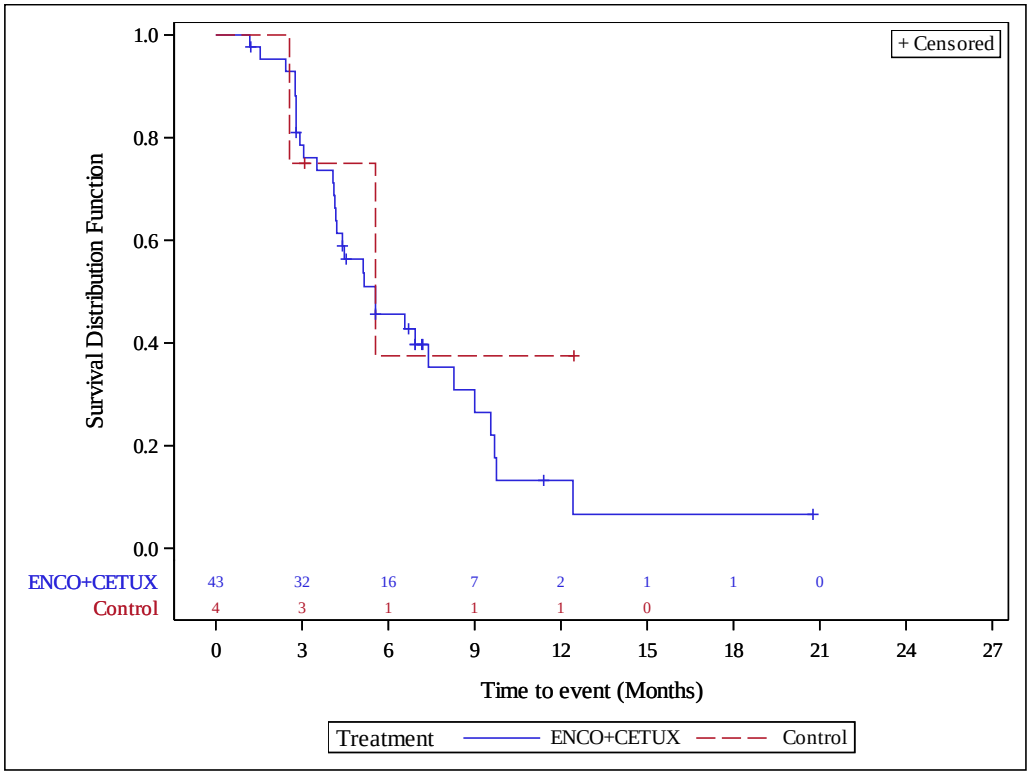
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Duration of Response (DOR) per Central Review - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							NE
0	17/ 27 (63.0)	7.4 (4.4, 9.7)	0	NE (NE , NE)	NE	NE	
1	14/ 16 (87.5)	4.1 (2.8, 5.6)	2/ 4 (50.0)	5.6 (2.6, NE)	2.23 (0.50, 9.99)	0.2743	
Prior Use of Irinotecan							0.0209
Yes	12/ 16 (75.0)	5.2 (2.8, 7.4)	1/ 1 (100.0)	2.6 (NE , NE)	0.13 (0.01, 1.47)	0.0530	
No	19/ 27 (70.4)	5.6 (4.1, 9.7)	1/ 3 (33.3)	NE (5.6, NE)	3.10 (0.41, 23.53)	0.2417	
Cetuximab Source							
US-licensed	2/ 2 (100.0)		0				
EU-approved	29/ 41 (70.7)		2/ 4 (50.0)				
Region							
North America	2/ 2 (100.0)		0				
Europe	22/ 31 (71.0)		0				
Rest of World	7/ 10 (70.0)		2/ 4 (50.0)				
Number of Prior Regimens							0.0234
1	21/ 29 (72.4)	5.6 (4.1, 9.6)	1/ 3 (33.3)	NE (5.6, NE)	2.99 (0.40, 22.57)	0.2520	
2+	10/ 14 (71.4)	5.2 (2.9, 7.4)	1/ 1 (100.0)	2.6 (NE , NE)	0.07 (0.00, 1.19)	0.0162	
Race							
Caucasian	28/ 37 (75.7)		0/ 2 (0.0)				
Non-Caucasian	3/ 5 (60.0)		2/ 2 (100.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							0.3770
<65 years	20/ 26 (76.9)	5.1 (4.1, 9.0)	1/ 3 (33.3)	NE (2.6, NE)	2.44 (0.32, 18.65)	0.3738	
>=65 years	11/ 17 (64.7)	6.9 (2.8, 9.6)	1/ 1 (100.0)	5.6 (NE , NE)	0.51 (0.06, 4.21)	0.5591	
Gender							0.2307
Male	16/ 23 (69.6)	5.6 (4.1, 9.7)	1/ 2 (50.0)	NE (5.6, NE)	2.43 (0.32, 18.48)	0.3652	
Female	15/ 20 (75.0)	5.1 (2.8, 7.4)	1/ 2 (50.0)	NE (2.6, NE)	0.47 (0.06, 3.98)	0.4598	
Number of organs involved at baseline							0.0124
<=2	22/ 28 (78.6)	5.2 (4.1, 8.3)	1/ 3 (33.3)	NE (5.6, NE)	3.08 (0.41, 23.00)	0.2417	
>=3	9/ 15 (60.0)	5.6 (3.5, 12.4)	1/ 1 (100.0)	2.6 (NE , NE)	0.07 (0.00, 1.19)	0.0162	
Baseline CEA							0.2334
>ULN	23/ 30 (76.7)	4.4 (3.5, 5.6)	1/ 2 (50.0)	NE (2.6, NE)	2.12 (0.28, 16.35)	0.4614	
<=ULN	8/ 13 (61.5)	8.3 (3.1, 12.4)	1/ 2 (50.0)	5.6 (NE , NE)	0.30 (0.03, 3.37)	0.3027	
Baseline CRP							
>ULN	6/ 6 (100.0)		2/ 3 (66.7)				
<=ULN	25/ 37 (67.6)		0/ 1 (0.0)				
Removal status of primary tumor							0.0363
Complete resection	19/ 30 (63.3)	6.6 (4.2, 9.8)	1/ 3 (33.3)	NE (5.6, NE)	2.67 (0.35, 20.32)	0.3091	
No resection/Partial resection	12/ 13 (92.3)	4.2 (3.1, 7.4)	1/ 1 (100.0)	2.6 (NE , NE)	0.08 (0.01, 1.28)	0.0216	
Side of tumor							
Left	13/ 15 (86.7)		1/ 3 (33.3)				
Right	13/ 22 (59.1)		1/ 1 (100.0)				
Both	4/ 5 (80.0)		0				
Liver metastases 1							0.6276
Yes	21/ 26 (80.8)	5.1 (4.1, 6.9)	1/ 1 (100.0)	5.6 (NE , NE)	0.93 (0.12, 7.16)	0.9815	
No	10/ 17 (58.8)	7.4 (3.1, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (2.6, NE)	1.71 (0.22, 13.54)	0.6076	

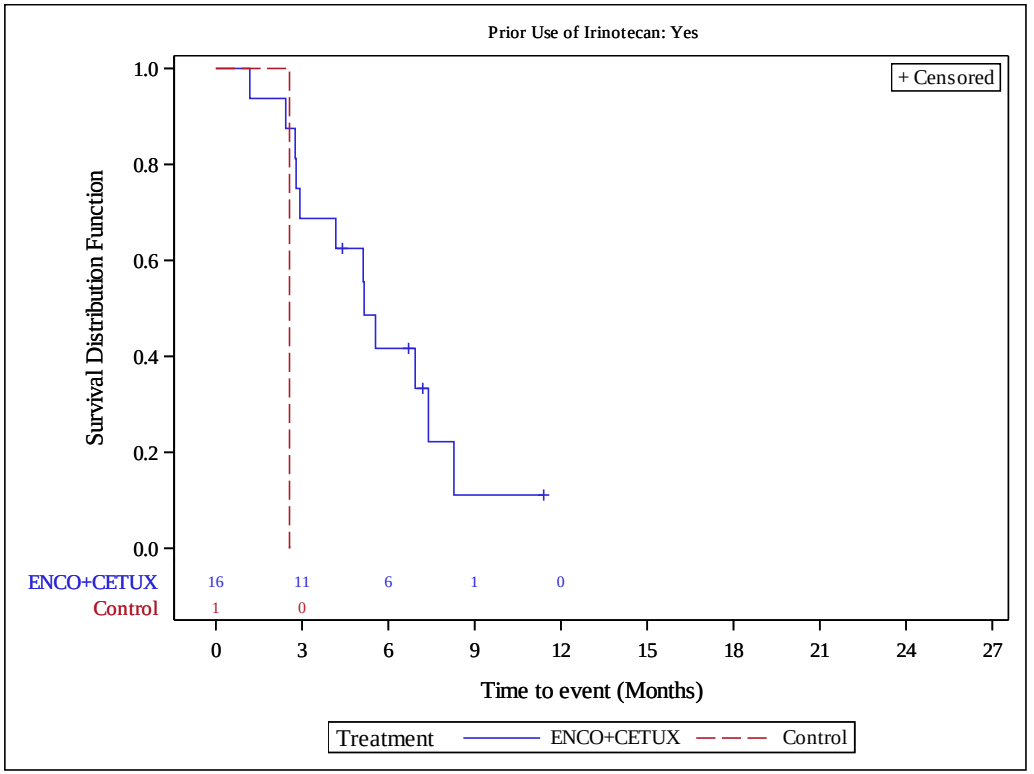
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



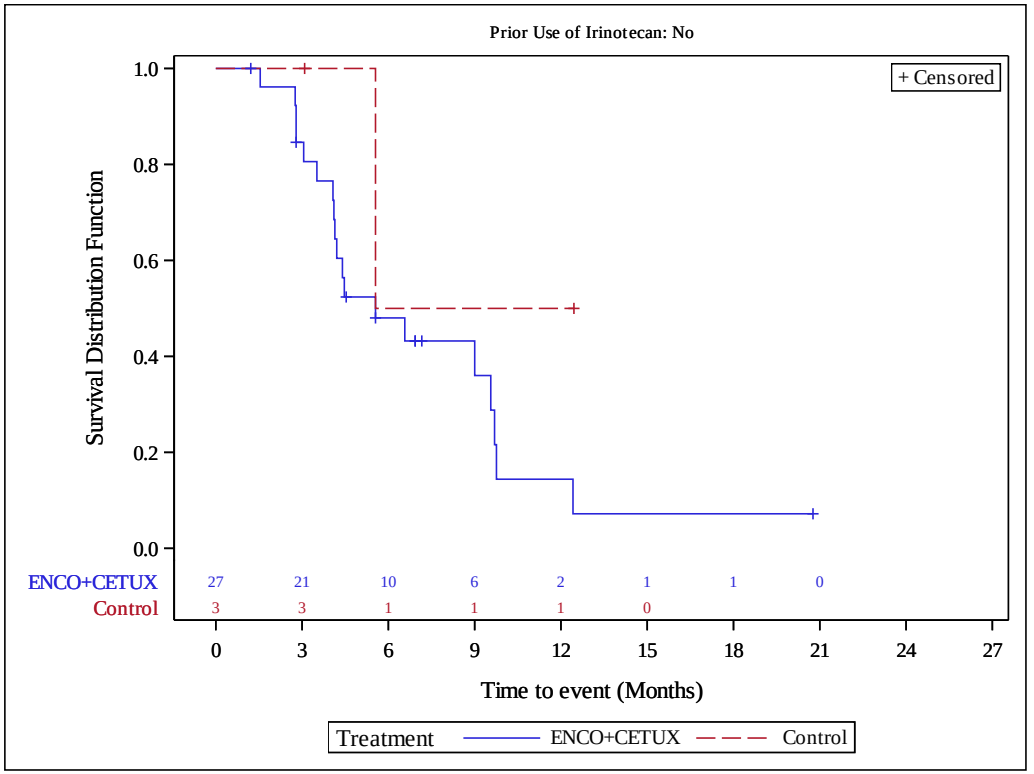
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



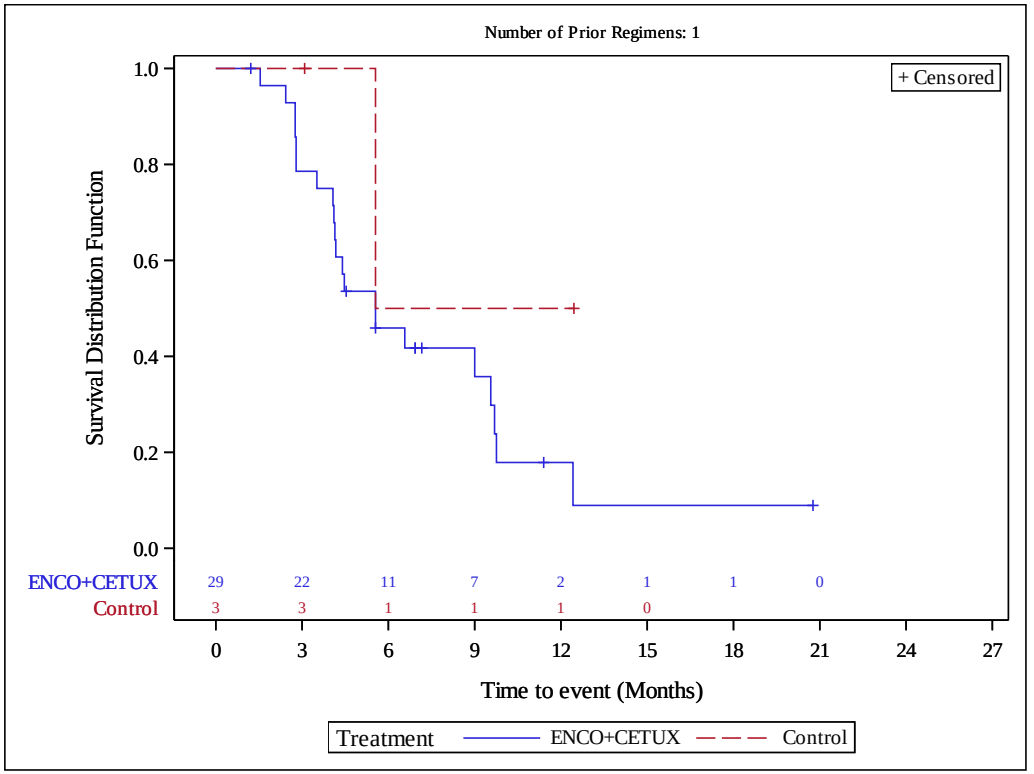
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



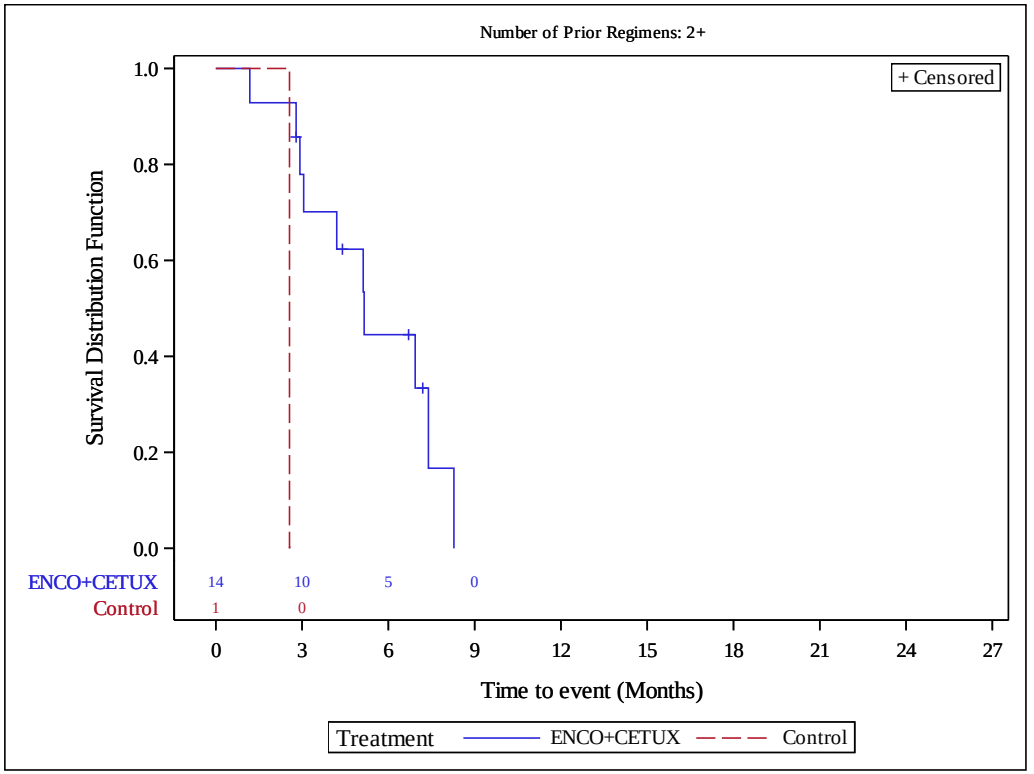
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



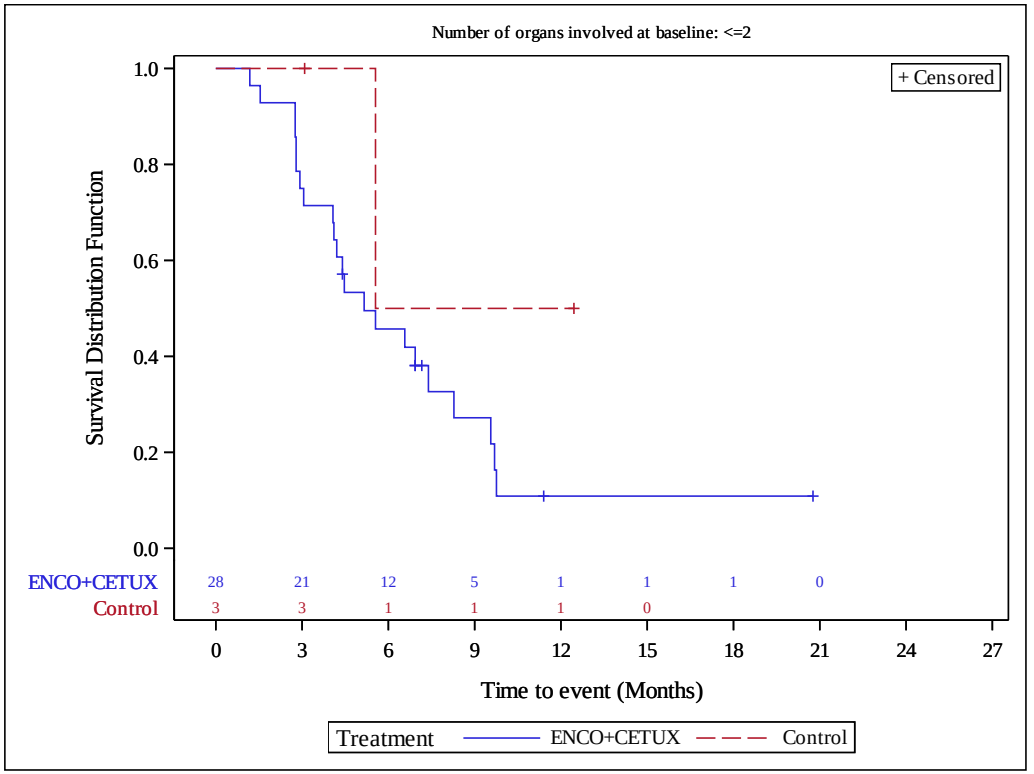
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



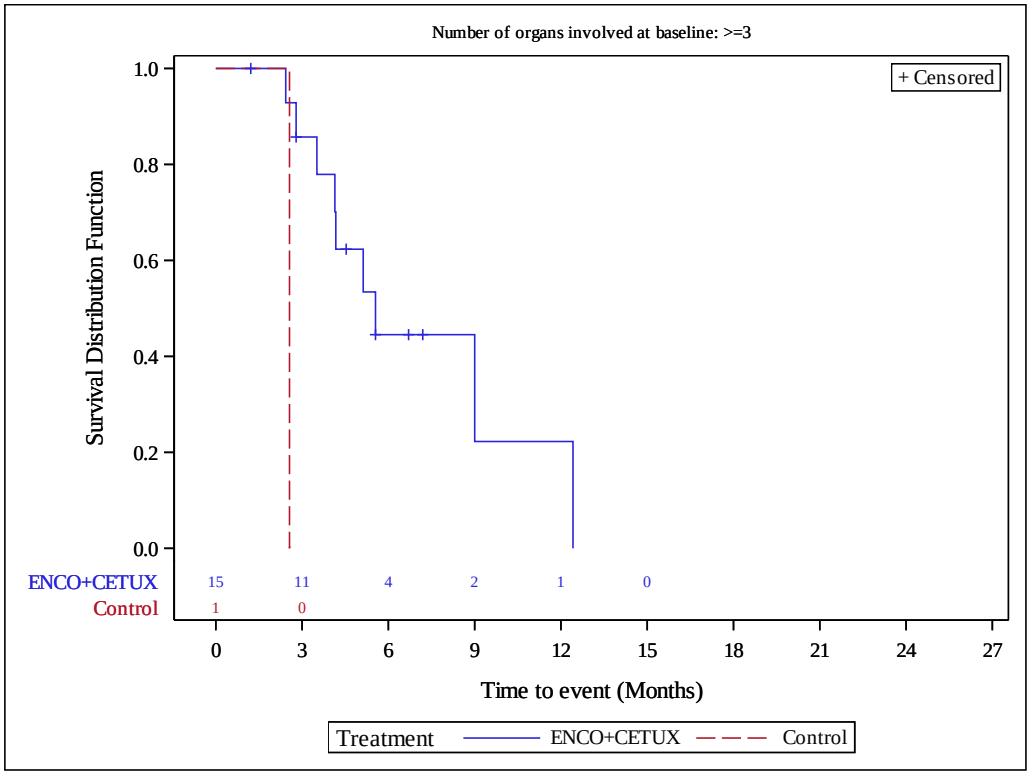
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



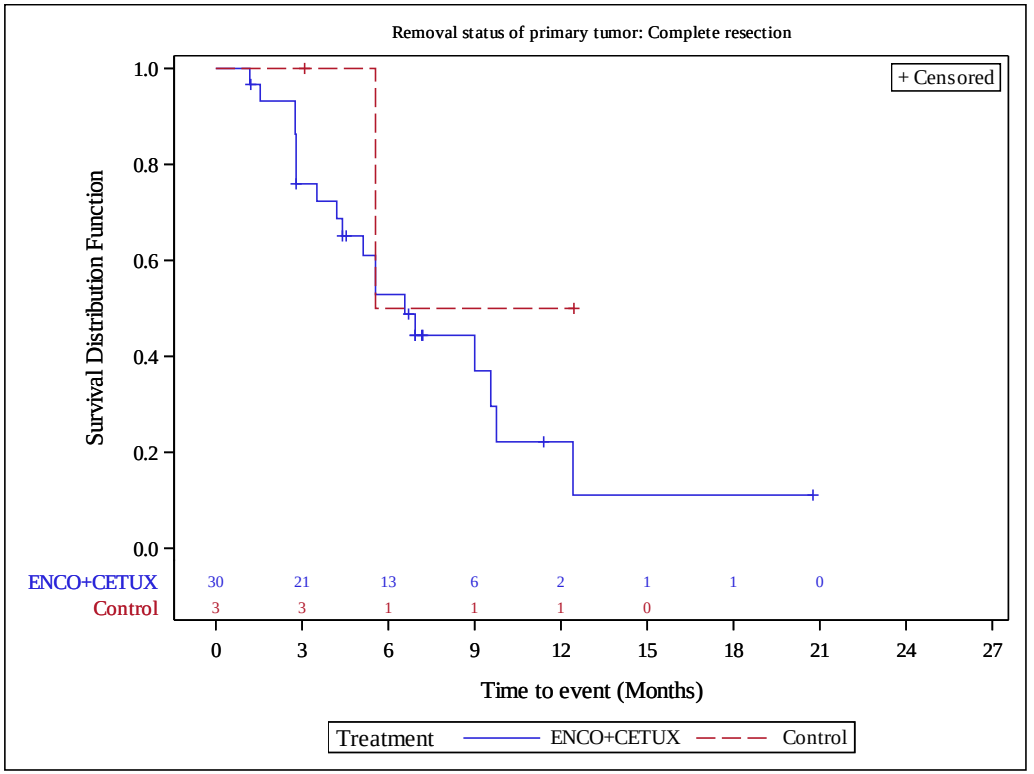
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



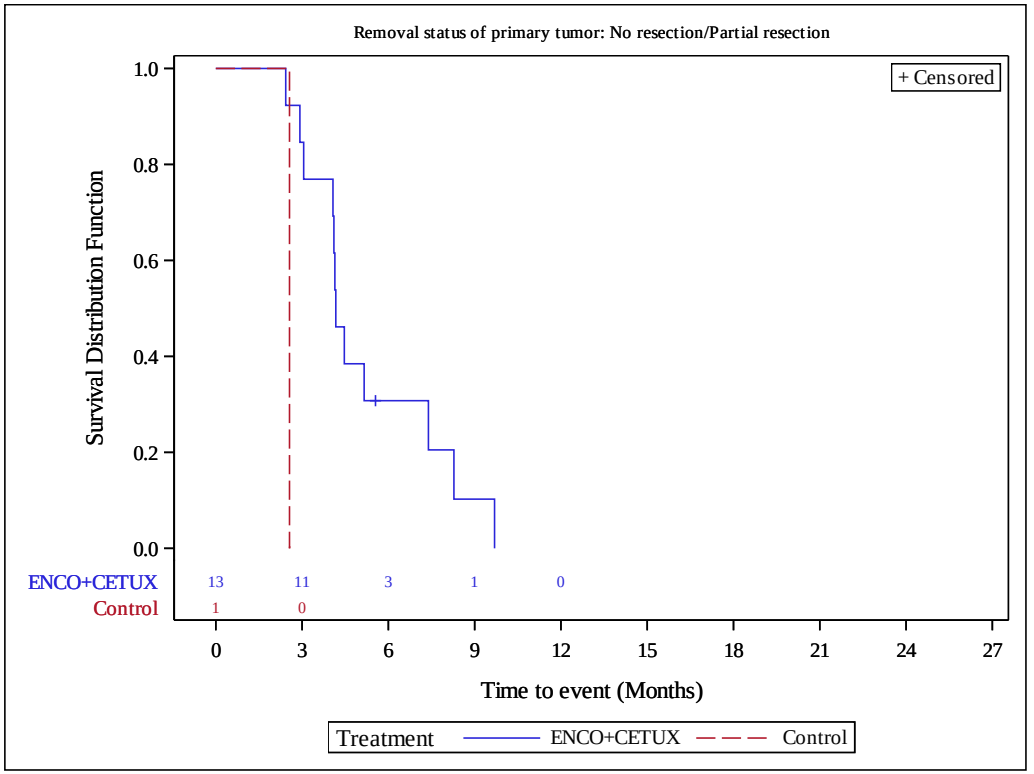
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Central Review
(Full Analysis Set)



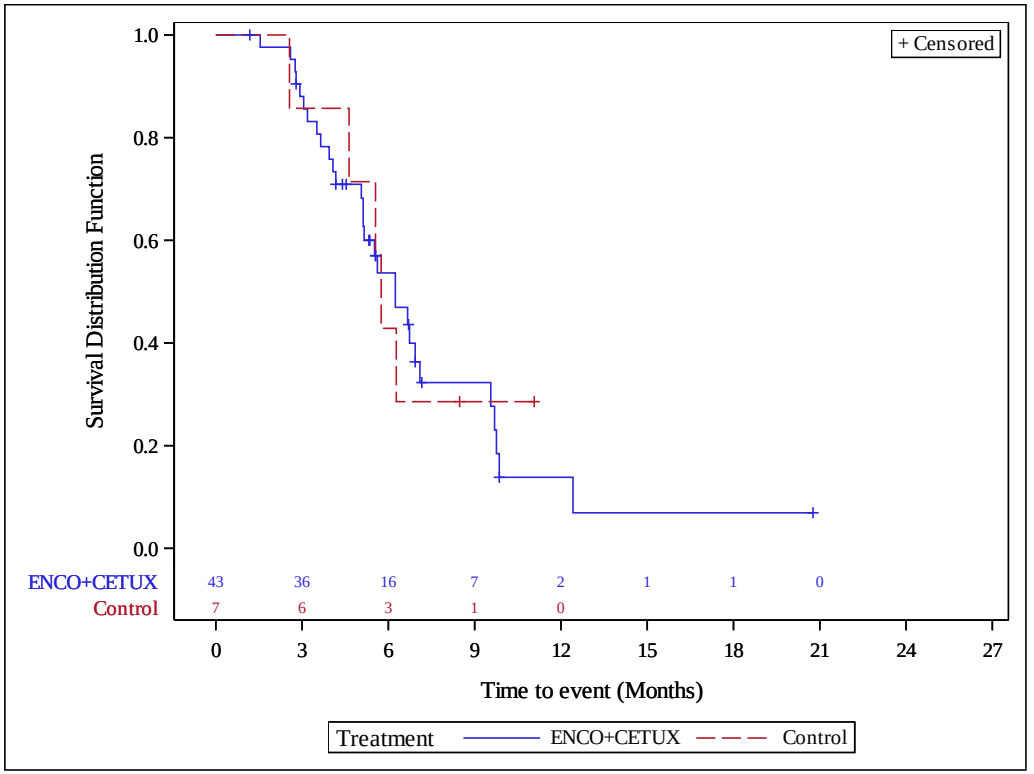
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Duration of Response (DOR) per Investigator
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	29/ 43 (67.4)		5/ 7 (71.4)
Median time to first event (95%-CI) (months)	6.2 (5.1, 7.1)		5.7 (2.6, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		1.07 (0.41, 2.78)	
log-rank p-value		0.8903	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		1.45 (0.49, 4.32)	
log-rank p-value		0.5030	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Duration of Response (DOR) per Investigator
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Response (TTR) per Central Review
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	43/ 220 (19.5)		4/ 221 (1.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		9.88 (3.55, 27.54)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		10.46 (3.75, 29.15)	
log-rank p-value		<.0001	

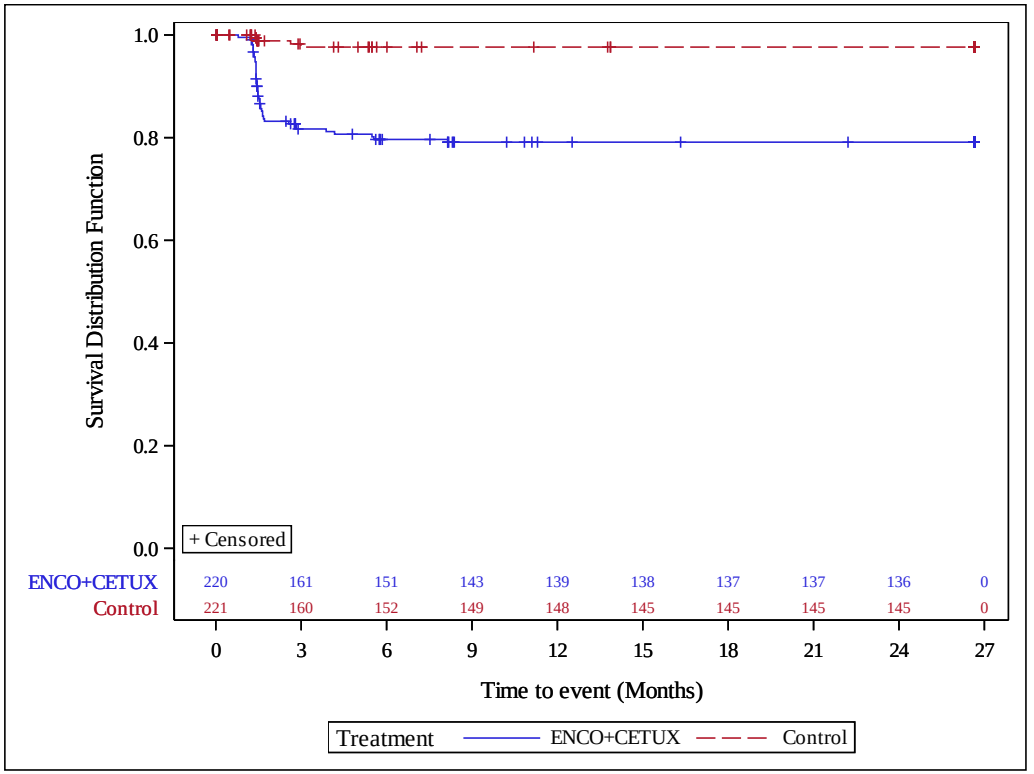
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Response (TTR) per Central Review - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9822
0	27/ 113 (23.9)	NE (NE , NE)	0/ 112 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
1	16/ 107 (15.0)	NE (NE , NE)	4/ 109 (3.7)	NE (NE , NE)	3.58 (1.20, 10.72)	0.0146	
Prior Use of Irinotecan							0.6513
Yes	16/ 113 (14.2)	NE (NE , NE)	1/ 112 (0.9)	NE (NE , NE)	14.41 (1.91, 108.60)	0.0006	
No	27/ 107 (25.2)	NE (NE , NE)	3/ 109 (2.8)	NE (NE , NE)	8.42 (2.55, 27.74)	<.0001	
Cetuximab Source							0.9904
US-licensed	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
EU-approved	41/ 192 (21.4)	NE (NE , NE)	4/ 192 (2.1)	NE (NE , NE)	9.96 (3.57, 27.82)	<.0001	
Region							0.9998
North America	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	31/ 144 (21.5)	NE (NE , NE)	0/ 125 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Rest of World	10/ 47 (21.3)	NE (NE , NE)	4/ 67 (6.0)	NE (NE , NE)	3.09 (0.97, 9.87)	0.0444	
Number of Prior Regimens							0.7297
1	29/ 146 (19.9)	NE (NE , NE)	3/ 145 (2.1)	NE (NE , NE)	8.74 (2.66, 28.70)	<.0001	
2+	14/ 74 (18.9)	NE (NE , NE)	1/ 76 (1.3)	NE (NE , NE)	13.18 (1.73, 100.24)	0.0012	
Race							0.2051
Caucasian	37/ 183 (20.2)	NE (NE , NE)	2/ 172 (1.2)	NE (NE , NE)	15.59 (3.76, 64.69)	<.0001	
Non-Caucasian	5/ 29 (17.2)	NE (NE , NE)	2/ 42 (4.8)	NE (NE , NE)	3.78 (0.73, 19.52)	0.0873	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8142
<65 years	26/ 137 (19.0)	NE (NE , NE)	3/ 149 (2.0)	NE (NE , NE)	9.02 (2.73, 29.81)	<.0001	
>=65 years	17/ 83 (20.5)	NE (NE , NE)	1/ 72 (1.4)	NE (NE , NE)	12.19 (1.62, 91.52)	0.0018	
Gender							0.9702
Male	23/ 114 (20.2)	NE (NE , NE)	2/ 94 (2.1)	NE (NE , NE)	9.51 (2.24, 40.32)	0.0002	
Female	20/ 106 (18.9)	NE (NE , NE)	2/ 127 (1.6)	NE (NE , NE)	10.10 (2.36, 43.23)	0.0001	
Number of organs involved at baseline							0.6809
<=2	28/ 117 (23.9)	NE (NE , NE)	3/ 123 (2.4)	NE (NE , NE)	8.47 (2.57, 27.85)	<.0001	
>=3	15/ 103 (14.6)	NE (NE , NE)	1/ 98 (1.0)	NE (NE , NE)	13.86 (1.83, 104.91)	0.0008	
Baseline CEA							0.1763
>ULN	30/ 153 (19.6)	NE (NE , NE)	2/ 178 (1.1)	NE (NE , NE)	15.95 (3.81, 66.74)	<.0001	
<=ULN	13/ 67 (19.4)	NE (NE , NE)	2/ 42 (4.8)	NE (NE , NE)	3.82 (0.86, 16.92)	0.0580	
Baseline CRP							0.0259
>ULN	6/ 79 (7.6)	NE (NE , NE)	3/ 90 (3.3)	NE (NE , NE)	2.04 (0.51, 8.14)	0.3055	
<=ULN	37/ 139 (26.6)	NE (NE , NE)	1/ 126 (0.8)	NE (NE , NE)	31.12 (4.27, 226.79)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.7834
Complete resection	30/ 123 (24.4)	NE (NE , NE)	3/ 122 (2.5)	NE (NE , NE)	8.96 (2.73, 29.35)	<.0001	
No resection/Partial resection	13/ 97 (13.4)	NE (NE , NE)	1/ 99 (1.0)	NE (NE , NE)	12.26 (1.60, 93.72)	0.0019	
Side of tumor							0.3937
Left	15/ 83 (18.1)	NE (NE , NE)	3/ 68 (4.4)	NE (NE , NE)	4.04 (1.17, 13.95)	0.0168	
Right	22/ 110 (20.0)	NE (NE , NE)	1/ 119 (0.8)	NE (NE , NE)	21.07 (2.84, 156.30)	<.0001	
Both	5/ 11 (45.5)	NE (1.3, NE)	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Liver metastases 1							0.2096
Yes	26/ 134 (19.4)	NE (NE , NE)	1/ 128 (0.8)	NE (NE , NE)	23.53 (3.19, 173.42)	<.0001	
No	17/ 86 (19.8)	NE (NE , NE)	3/ 93 (3.2)	NE (NE , NE)	5.28 (1.55, 18.01)	0.0029	

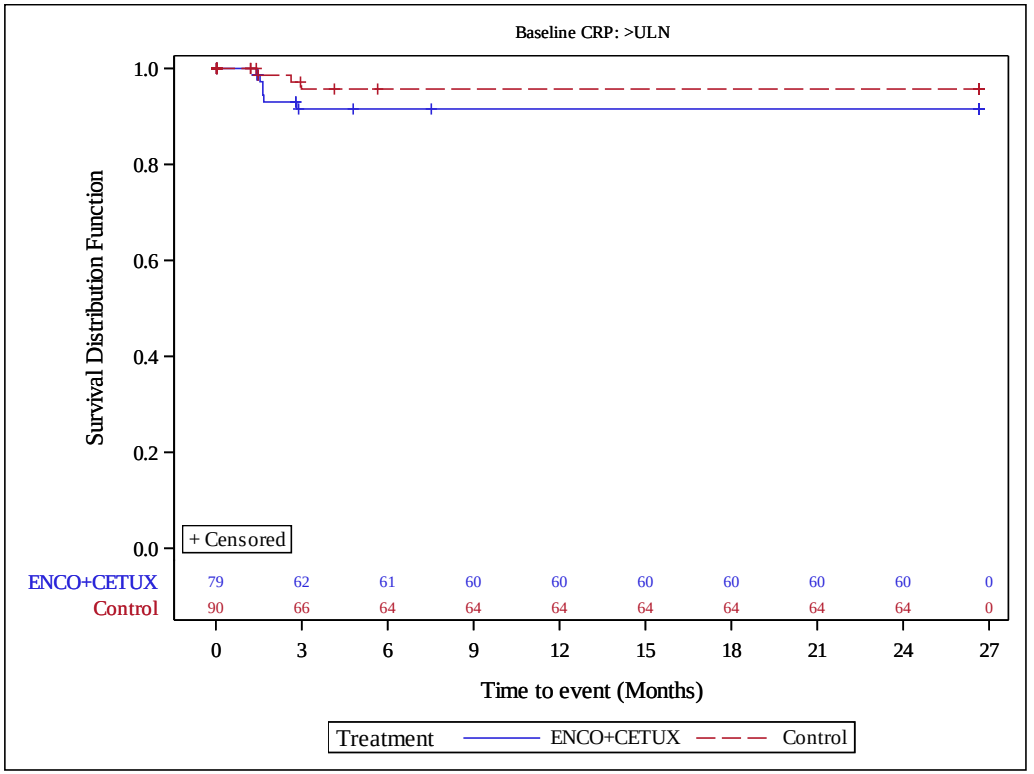
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Response (TTR) per Central Review
(Full Analysis Set)



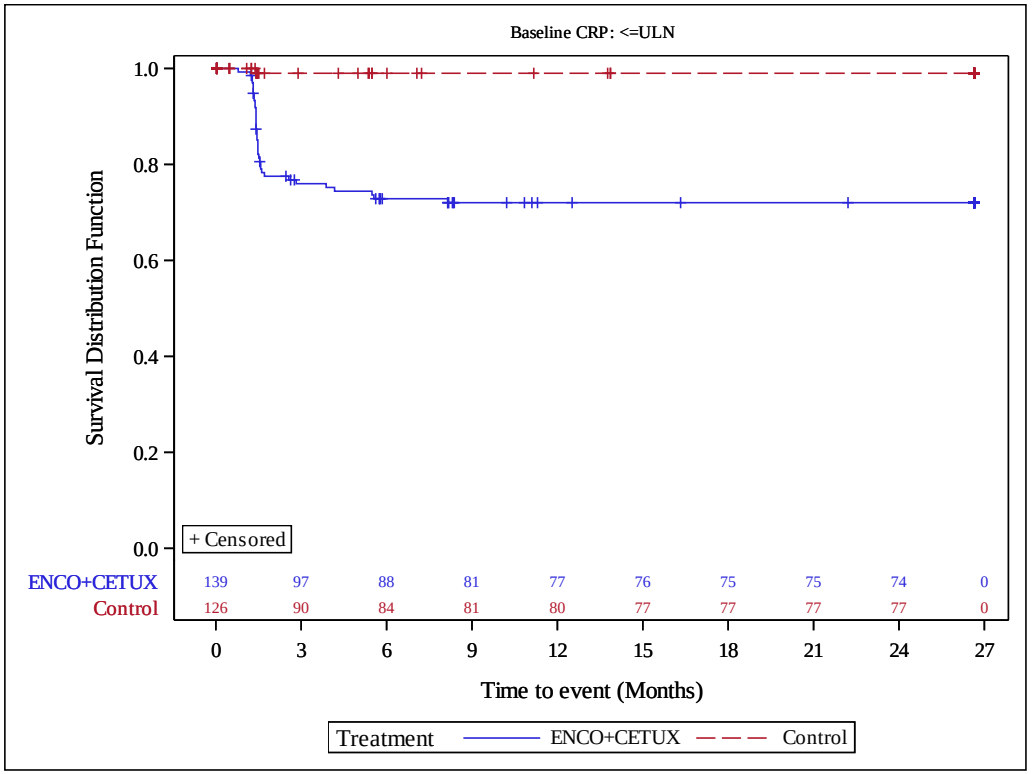
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Response (TTR) per Central Review
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Response (TTR) per Central Review
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Median time to Response (TTR) per Central Review for patients with response
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=43)	Control (N=4)
Median time to response (95%-CI) (months)	1.5 (1.4, 1.5)	2.0 (1.4, 3.0)

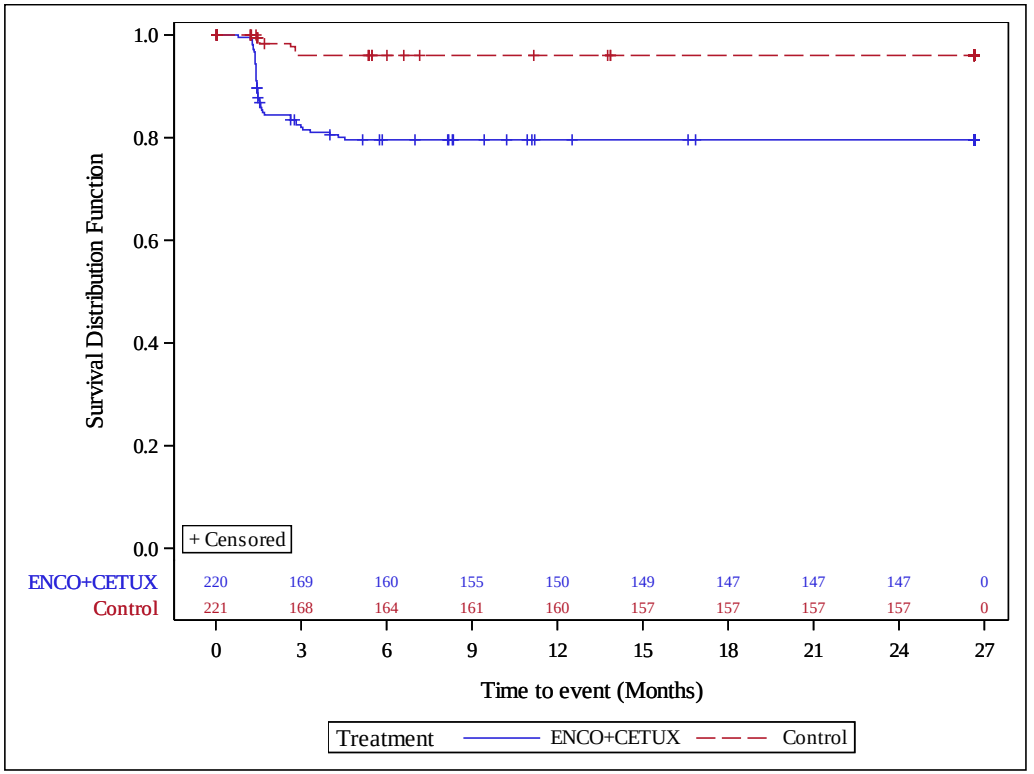
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Response (TTR) per Investigator
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	43/ 220 (19.5)		7/ 221 (3.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		5.74 (2.58, 12.77)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		5.96 (2.68, 13.25)	
log-rank p-value		<.0001	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Response (TTR) per Investigator
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Median time to Response (TTR) per Investigator for patients with response
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=43)	Control (N=7)
Median time to response (95%-CI) (months)	1.4 (1.4, 1.5)	2.6 (1.4, 2.8)

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Progression After Next Line of Therapy (PFS2)
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	134/ 220 (60.9)		146/ 221 (66.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.3 (7.7, 9.8)		5.3 (4.6, 6.2)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.58 (0.46, 0.74)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.62 (0.48, 0.78)	
log-rank p-value		<.0001	

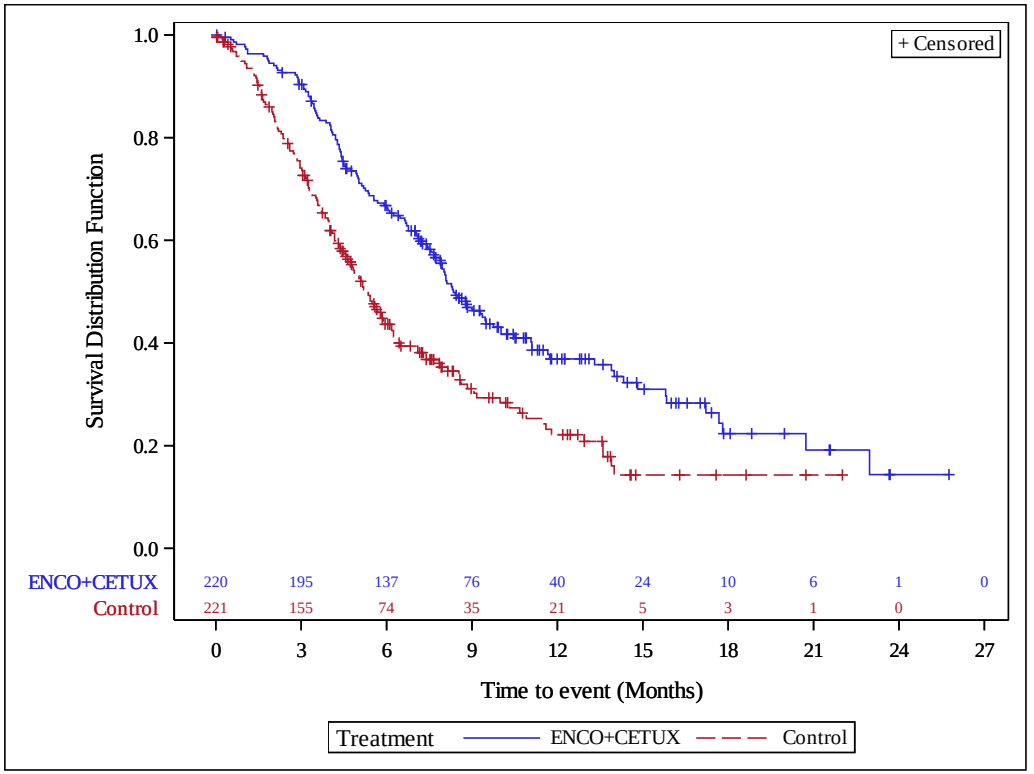
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Progression After Next Line of Therapy (PFS2) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0219
0	56/ 113 (49.6)	11.1 (9.3, 15.8)	75/ 112 (67.0)	5.4 (4.4, 6.2)	0.42 (0.30, 0.60)	<.0001	
1	78/ 107 (72.9)	6.0 (4.8, 7.7)	71/ 109 (65.1)	5.2 (3.8, 6.5)	0.79 (0.57, 1.10)	0.1628	
Prior Use of Irinotecan							0.2916
Yes	69/ 113 (61.1)	7.2 (5.6, 9.4)	72/ 112 (64.3)	5.0 (4.0, 6.2)	0.70 (0.50, 0.97)	0.0321	
No	65/ 107 (60.7)	9.8 (8.3, 11.7)	74/ 109 (67.9)	5.6 (4.6, 7.3)	0.49 (0.35, 0.69)	<.0001	
Cetuximab Source							0.5678
US-licensed	22/ 28 (78.6)	7.6 (4.3, 9.3)	22/ 29 (75.9)	5.5 (3.0, 10.7)	0.70 (0.39, 1.28)	0.2465	
EU-approved	112/ 192 (58.3)	8.8 (7.9, 11.1)	124/ 192 (64.6)	5.3 (4.5, 6.2)	0.57 (0.44, 0.74)	<.0001	
Region							0.8600
North America	22/ 29 (75.9)	7.7 (4.3, 9.3)	22/ 29 (75.9)	5.5 (3.0, 10.7)	0.68 (0.37, 1.24)	0.2047	
Europe	89/ 144 (61.8)	8.3 (7.1, 10.0)	84/ 125 (67.2)	5.0 (4.0, 5.9)	0.57 (0.42, 0.77)	0.0002	
Rest of World	23/ 47 (48.9)	13.9 (7.9, 20.7)	40/ 67 (59.7)	5.7 (4.2, 7.9)	0.52 (0.30, 0.87)	0.0121	
Number of Prior Regimens							0.9094
1	90/ 146 (61.6)	8.8 (8.0, 11.1)	97/ 145 (66.9)	5.4 (4.6, 6.5)	0.56 (0.42, 0.75)	<.0001	
2+	44/ 74 (59.5)	7.9 (5.3, 13.3)	49/ 76 (64.5)	5.1 (4.0, 6.3)	0.63 (0.42, 0.95)	0.0254	
Race							0.0537
Caucasian	119/ 183 (65.0)	8.1 (7.1, 9.4)	115/ 172 (66.9)	5.4 (4.6, 6.5)	0.63 (0.48, 0.81)	0.0003	
Non-Caucasian	12/ 29 (41.4)	13.9 (7.9, 20.7)	29/ 42 (69.0)	4.5 (3.8, 6.2)	0.28 (0.14, 0.57)	0.0002	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8004
<65 years	82/ 137 (59.9)	8.3 (7.7, 11.1)	99/ 149 (66.4)	5.5 (4.6, 6.3)	0.57 (0.42, 0.77)	0.0002	
>=65 years	52/ 83 (62.7)	8.3 (6.6, 13.3)	47/ 72 (65.3)	5.0 (3.8, 6.5)	0.61 (0.41, 0.91)	0.0153	
Gender							0.2355
Male	67/ 114 (58.8)	8.1 (7.1, 11.7)	67/ 94 (71.3)	5.3 (4.2, 6.2)	0.52 (0.37, 0.73)	0.0001	
Female	67/ 106 (63.2)	8.8 (7.4, 11.1)	79/ 127 (62.2)	5.4 (4.5, 7.3)	0.67 (0.48, 0.93)	0.0148	
Number of organs involved at baseline							0.3601
<=2	64/ 117 (54.7)	10.5 (8.8, 14.8)	76/ 123 (61.8)	5.6 (4.6, 8.5)	0.52 (0.37, 0.73)	0.0001	
>=3	70/ 103 (68.0)	6.7 (5.4, 8.0)	70/ 98 (71.4)	4.8 (3.6, 5.9)	0.65 (0.47, 0.91)	0.0109	
Baseline CEA							0.9531
>ULN	100/ 153 (65.4)	7.9 (6.7, 8.3)	120/ 178 (67.4)	5.0 (4.1, 5.8)	0.61 (0.46, 0.80)	0.0003	
<=ULN	34/ 67 (50.7)	13.9 (9.3, 20.7)	25/ 42 (59.5)	7.9 (5.0, 12.9)	0.63 (0.37, 1.06)	0.0763	
Baseline CRP							0.1009
>ULN	66/ 79 (83.5)	5.0 (4.2, 6.2)	67/ 90 (74.4)	4.0 (3.0, 5.0)	0.74 (0.52, 1.04)	0.0860	
<=ULN	66/ 139 (47.5)	13.3 (10.0, 17.2)	76/ 126 (60.3)	6.3 (5.5, 8.6)	0.48 (0.35, 0.68)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.5796
Complete resection	66/ 123 (53.7)	9.8 (7.6, 15.8)	77/ 122 (63.1)	5.4 (4.3, 6.5)	0.57 (0.41, 0.80)	0.0008	
No resection/Partial resection	68/ 97 (70.1)	8.0 (6.5, 8.8)	69/ 99 (69.7)	5.2 (4.1, 6.2)	0.60 (0.42, 0.84)	0.0027	
Side of tumor							0.6112
Left	51/ 83 (61.4)	8.8 (7.1, 13.9)	44/ 68 (64.7)	5.4 (4.3, 8.1)	0.61 (0.40, 0.91)	0.0148	
Right	65/ 110 (59.1)	8.8 (7.2, 11.7)	76/ 119 (63.9)	5.5 (4.2, 7.1)	0.64 (0.46, 0.89)	0.0085	
Both	7/ 11 (63.6)	8.0 (2.0, NE)	17/ 22 (77.3)	4.5 (2.1, 5.8)	0.42 (0.17, 1.05)	0.0571	
Liver metastases 1							0.5808
Yes	95/ 134 (70.9)	7.2 (5.9, 8.0)	92/ 128 (71.9)	4.5 (3.6, 5.3)	0.59 (0.44, 0.79)	0.0003	
No	39/ 86 (45.3)	14.8 (11.1, 20.7)	54/ 93 (58.1)	6.3 (5.7, 9.2)	0.49 (0.32, 0.75)	0.0007	

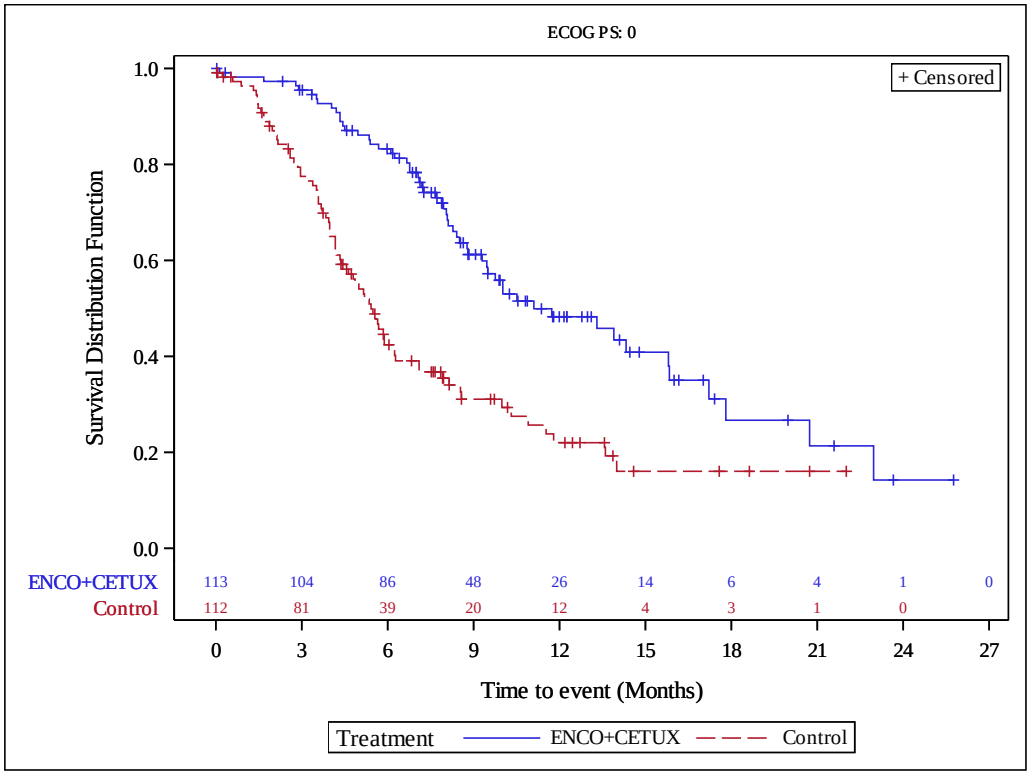
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Progression After Next Line of Therapy (PFS2)
(Full Analysis Set)



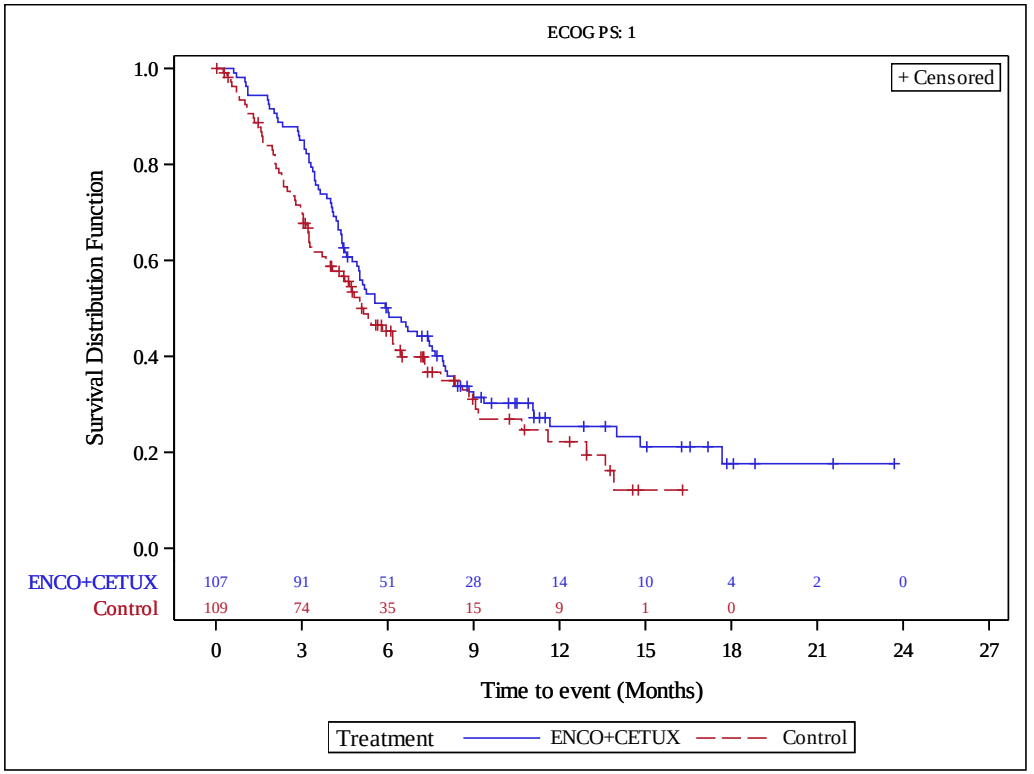
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Progression After Next Line of Therapy (PFS2)
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Progression After Next Line of Therapy (PFS2)
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to First Subsequent Therapy (TFST)
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	182/ 220 (82.7)		195/ 221 (88.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	5.6 (4.9, 6.6)		3.0 (2.5, 3.5)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.61 (0.49, 0.74)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.61 (0.49, 0.75)	
log-rank p-value		<.0001	

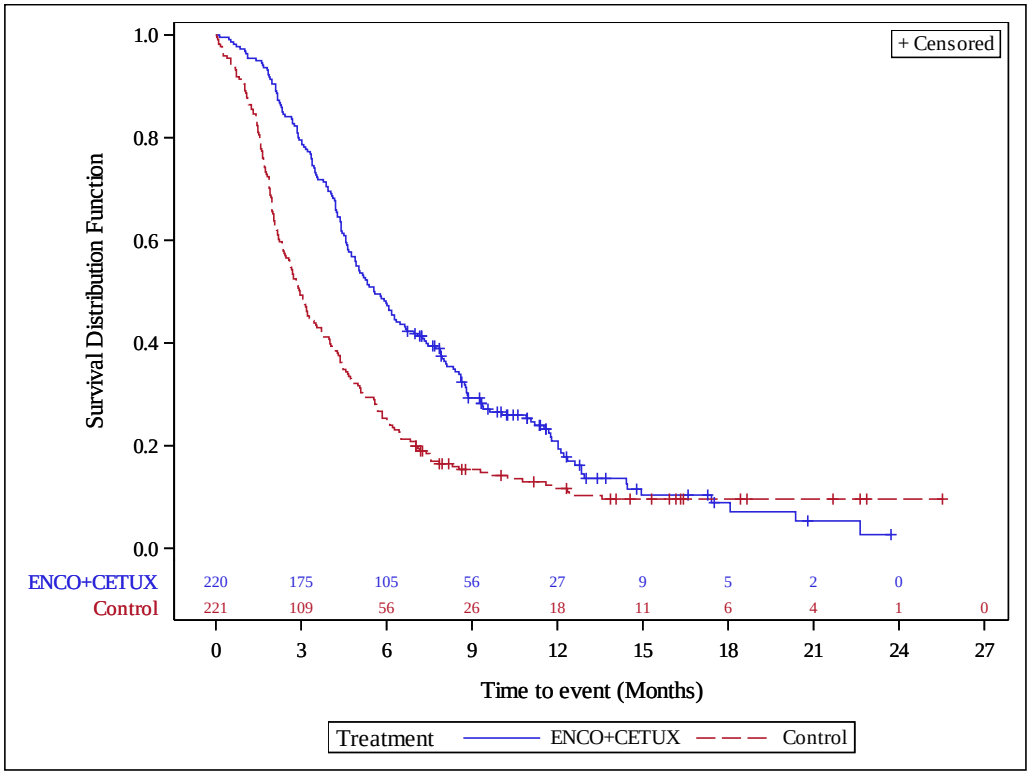
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to First Subsequent Therapy (TFST) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0396
0	84/ 113 (74.3)	7.3 (5.9, 8.8)	96/ 112 (85.7)	2.9 (2.4, 4.0)	0.50 (0.37, 0.67)	<.0001	
1	98/ 107 (91.6)	4.4 (3.9, 5.0)	99/ 109 (90.8)	3.1 (2.1, 3.7)	0.75 (0.57, 0.99)	0.0452	
Prior Use of Irinotecan							0.6919
Yes	93/ 113 (82.3)	4.9 (4.4, 6.3)	98/ 112 (87.5)	2.8 (2.1, 3.5)	0.64 (0.48, 0.85)	0.0020	
No	89/ 107 (83.2)	6.2 (5.2, 8.0)	97/ 109 (89.0)	3.1 (2.3, 4.0)	0.57 (0.42, 0.76)	<.0001	
Cetuximab Source							0.6105
US-licensed	28/ 28 (100.0)	4.7 (3.5, 6.7)	27/ 29 (93.1)	2.0 (1.6, 3.7)	0.66 (0.38, 1.12)	0.1211	
EU-approved	154/ 192 (80.2)	5.9 (4.9, 7.1)	168/ 192 (87.5)	3.1 (2.6, 3.7)	0.60 (0.48, 0.74)	<.0001	
Region							0.8082
North America	29/ 29 (100.0)	4.4 (3.5, 6.7)	27/ 29 (93.1)	2.0 (1.6, 3.7)	0.66 (0.39, 1.12)	0.1225	
Europe	118/ 144 (81.9)	5.8 (4.6, 7.0)	109/ 125 (87.2)	3.0 (2.4, 3.7)	0.59 (0.46, 0.77)	<.0001	
Rest of World	35/ 47 (74.5)	6.2 (4.9, 9.3)	59/ 67 (88.1)	3.2 (2.0, 4.6)	0.57 (0.37, 0.87)	0.0082	
Number of Prior Regimens							0.4466
1	121/ 146 (82.9)	5.9 (4.9, 6.7)	129/ 145 (89.0)	2.9 (2.3, 3.7)	0.57 (0.44, 0.73)	<.0001	
2+	61/ 74 (82.4)	4.9 (4.4, 7.3)	66/ 76 (86.8)	3.0 (2.2, 4.0)	0.68 (0.48, 0.96)	0.0297	
Race							0.0994
Caucasian	158/ 183 (86.3)	5.2 (4.6, 6.2)	153/ 172 (89.0)	3.0 (2.4, 3.7)	0.64 (0.51, 0.80)	<.0001	
Non-Caucasian	19/ 29 (65.5)	8.6 (5.3, 12.1)	36/ 42 (85.7)	2.7 (1.9, 3.7)	0.41 (0.23, 0.72)	0.0015	
Age <65 years vs. >=65 years							0.9552
<65 years	113/ 137 (82.5)	5.4 (4.8, 6.3)	131/ 149 (87.9)	3.1 (2.3, 3.7)	0.60 (0.47, 0.77)	<.0001	
>=65 years	69/ 83 (83.1)	6.2 (4.4, 8.0)	64/ 72 (88.9)	2.9 (2.2, 4.0)	0.62 (0.44, 0.88)	0.0063	
Gender							0.9432
Male	96/ 114 (84.2)	5.4 (4.6, 6.7)	84/ 94 (89.4)	3.1 (2.6, 4.4)	0.59 (0.44, 0.79)	0.0004	
Female	86/ 106 (81.1)	6.0 (4.6, 7.9)	111/ 127 (87.4)	2.7 (2.1, 3.7)	0.61 (0.46, 0.81)	0.0005	
Number of organs involved at baseline							0.1802
<=2	95/ 117 (81.2)	7.3 (5.3, 8.6)	110/ 123 (89.4)	3.0 (2.3, 3.7)	0.54 (0.41, 0.71)	<.0001	
>=3	87/ 103 (84.5)	4.7 (4.2, 5.6)	85/ 98 (86.7)	2.9 (2.2, 4.3)	0.70 (0.52, 0.94)	0.0179	
Baseline CEA							0.7324
>ULN	129/ 153 (84.3)	5.3 (4.6, 6.3)	157/ 178 (88.2)	2.9 (2.3, 3.4)	0.63 (0.50, 0.79)	<.0001	
<=ULN	53/ 67 (79.1)	7.9 (4.8, 9.3)	37/ 42 (88.1)	3.6 (2.1, 5.6)	0.58 (0.38, 0.89)	0.0115	
Baseline CRP							0.1021
>ULN	74/ 79 (93.7)	4.1 (3.4, 4.4)	84/ 90 (93.3)	3.0 (2.2, 3.7)	0.77 (0.57, 1.06)	0.1087	
<=ULN	106/ 139 (76.3)	8.1 (6.1, 8.8)	106/ 126 (84.1)	3.0 (2.6, 4.4)	0.56 (0.43, 0.74)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.1012
Complete resection	97/ 123 (78.9)	7.0 (5.0, 8.4)	112/ 122 (91.8)	3.0 (2.1, 4.0)	0.53 (0.40, 0.70)	<.0001	
No resection/Partial resection	85/ 97 (87.6)	4.9 (4.4, 6.0)	83/ 99 (83.8)	2.9 (2.4, 3.7)	0.71 (0.52, 0.96)	0.0267	
Side of tumor							0.6057
Left	71/ 83 (85.5)	6.0 (4.9, 7.9)	61/ 68 (89.7)	3.0 (2.2, 4.0)	0.60 (0.42, 0.85)	0.0033	
Right	89/ 110 (80.9)	5.0 (4.5, 7.3)	106/ 119 (89.1)	2.8 (2.3, 3.7)	0.59 (0.44, 0.78)	0.0002	
Both	10/ 11 (90.9)	5.6 (2.0, 6.2)	17/ 22 (77.3)	4.1 (1.1, 6.5)	0.90 (0.40, 2.03)	0.8075	
Liver metastases 1							0.7629
Yes	121/ 134 (90.3)	4.8 (4.4, 5.6)	117/ 128 (91.4)	2.4 (2.0, 2.8)	0.59 (0.46, 0.76)	<.0001	
No	61/ 86 (70.9)	8.8 (6.2, 11.7)	78/ 93 (83.9)	4.3 (3.2, 5.6)	0.57 (0.40, 0.79)	0.0008	

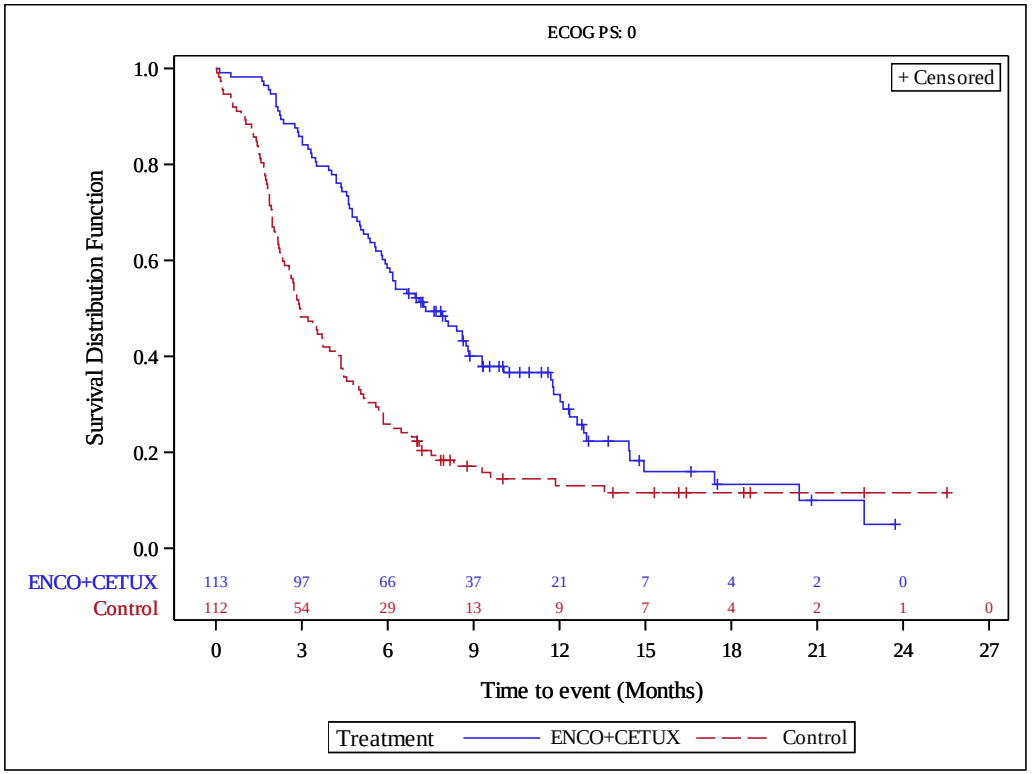
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Subsequent Therapy (TFST)
(Full Analysis Set)



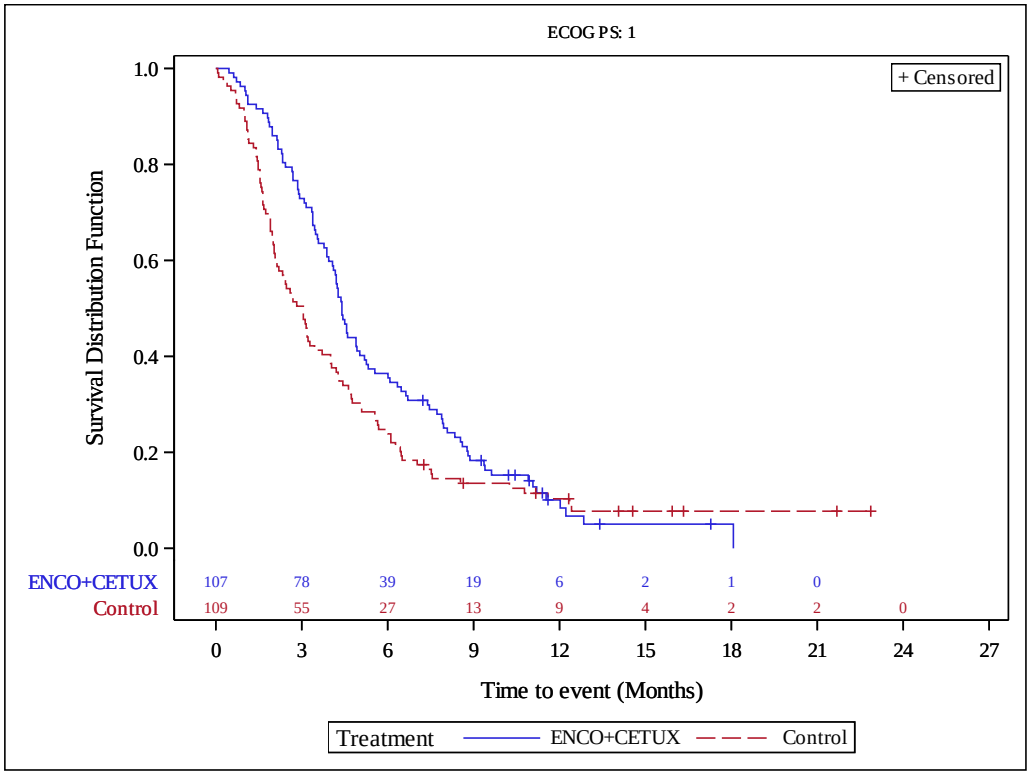
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Subsequent Therapy (TFST)
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Subsequent Therapy (TFST)
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Second Subsequent Therapy (TSST)
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	142/ 220 (64.5)		175/ 221 (79.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.8 (8.0, 10.3)		5.1 (4.6, 5.8)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.58 (0.46, 0.72)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.60 (0.48, 0.75)	
log-rank p-value		<.0001	

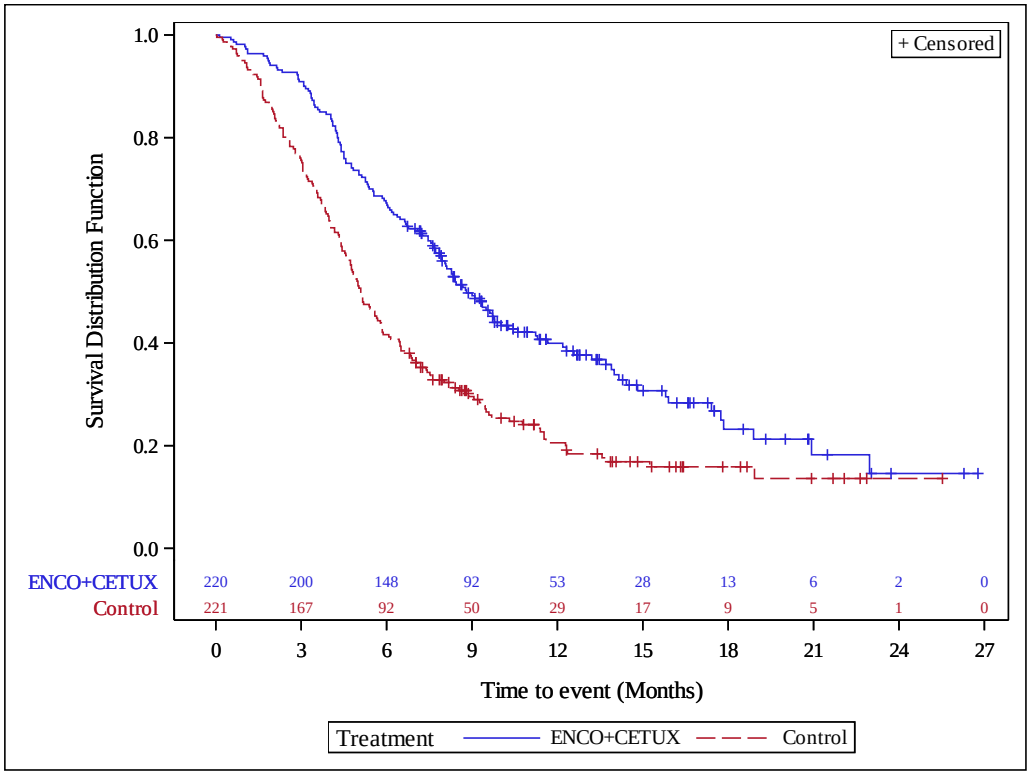
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Second Subsequent Therapy (TSST) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0157
0	59/ 113 (52.2)	13.7 (9.4, 17.4)	86/ 112 (76.8)	5.6 (4.7, 6.5)	0.43 (0.31, 0.60)	<.0001	
1	83/ 107 (77.6)	6.0 (4.8, 8.0)	89/ 109 (81.7)	4.8 (4.0, 5.6)	0.76 (0.57, 1.03)	0.0758	
Prior Use of Irinotecan							0.2337
Yes	73/ 113 (64.6)	8.3 (5.6, 10.0)	84/ 112 (75.0)	5.0 (4.4, 6.8)	0.68 (0.50, 0.93)	0.0163	
No	69/ 107 (64.5)	9.6 (8.1, 12.6)	91/ 109 (83.5)	5.2 (4.4, 5.8)	0.49 (0.36, 0.67)	<.0001	
Cetuximab Source							0.3202
US-licensed	24/ 28 (85.7)	7.8 (5.3, 9.3)	26/ 29 (89.7)	4.8 (2.6, 7.6)	0.76 (0.43, 1.32)	0.3250	
EU-approved	118/ 192 (61.5)	9.4 (8.0, 11.7)	149/ 192 (77.6)	5.1 (4.6, 5.8)	0.55 (0.43, 0.71)	<.0001	
Region							0.5247
North America	24/ 29 (82.8)	8.0 (5.3, 9.8)	26/ 29 (89.7)	4.8 (2.6, 7.6)	0.73 (0.42, 1.28)	0.2732	
Europe	93/ 144 (64.6)	8.8 (7.6, 11.2)	94/ 125 (75.2)	4.9 (4.0, 5.8)	0.59 (0.44, 0.78)	0.0002	
Rest of World	25/ 47 (53.2)	12.6 (7.9, 20.9)	55/ 67 (82.1)	5.7 (4.7, 7.0)	0.45 (0.28, 0.73)	0.0009	
Number of Prior Regimens							0.6560
1	93/ 146 (63.7)	9.4 (8.1, 11.7)	113/ 145 (77.9)	5.4 (4.8, 6.1)	0.55 (0.41, 0.72)	<.0001	
2+	49/ 74 (66.2)	7.5 (5.1, 10.3)	62/ 76 (81.6)	4.5 (3.5, 6.1)	0.63 (0.44, 0.92)	0.0165	
Race							0.1652
Caucasian	125/ 183 (68.3)	8.3 (7.5, 9.4)	139/ 172 (80.8)	5.1 (4.4, 5.8)	0.61 (0.48, 0.77)	<.0001	
Non-Caucasian	14/ 29 (48.3)	12.6 (10.3, 20.9)	32/ 42 (76.2)	5.1 (4.4, 6.9)	0.35 (0.18, 0.67)	0.0010	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8543
<65 years	85/ 137 (62.0)	9.4 (8.0, 12.3)	116/ 149 (77.9)	5.4 (4.5, 6.8)	0.56 (0.43, 0.75)	<.0001	
>=65 years	57/ 83 (68.7)	8.4 (6.6, 9.8)	59/ 72 (81.9)	5.0 (4.0, 5.6)	0.58 (0.40, 0.84)	0.0033	
Gender							0.4140
Male	72/ 114 (63.2)	8.8 (7.3, 13.2)	75/ 94 (79.8)	5.1 (4.4, 5.8)	0.53 (0.38, 0.73)	0.0001	
Female	70/ 106 (66.0)	9.3 (7.6, 11.2)	100/ 127 (78.7)	5.1 (4.4, 6.5)	0.63 (0.46, 0.85)	0.0024	
Number of organs involved at baseline							0.1541
<=2	68/ 117 (58.1)	11.3 (9.4, 14.4)	96/ 123 (78.0)	5.2 (4.7, 6.4)	0.49 (0.36, 0.67)	<.0001	
>=3	74/ 103 (71.8)	6.7 (5.6, 8.3)	79/ 98 (80.6)	4.8 (3.8, 6.1)	0.69 (0.50, 0.95)	0.0211	
Baseline CEA							0.7526
>ULN	108/ 153 (70.6)	8.0 (6.6, 9.1)	145/ 178 (81.5)	4.8 (4.3, 5.4)	0.63 (0.49, 0.80)	0.0002	
<=ULN	34/ 67 (50.7)	13.9 (9.3, 23.0)	29/ 42 (69.0)	7.6 (5.6, 11.2)	0.56 (0.34, 0.92)	0.0193	
Baseline CRP							0.1094
>ULN	68/ 79 (86.1)	5.1 (4.3, 6.6)	81/ 90 (90.0)	4.0 (3.4, 4.8)	0.75 (0.54, 1.04)	0.0837	
<=ULN	72/ 139 (51.8)	13.7 (10.6, 15.9)	89/ 126 (70.6)	6.8 (5.6, 8.3)	0.51 (0.37, 0.69)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.0648
Complete resection	71/ 123 (57.7)	10.0 (7.7, 15.8)	99/ 122 (81.1)	4.9 (4.0, 5.7)	0.49 (0.36, 0.66)	<.0001	
No resection/Partial resection	71/ 97 (73.2)	8.3 (6.7, 9.4)	76/ 99 (76.8)	5.4 (4.5, 7.1)	0.71 (0.51, 0.98)	0.0363	
Side of tumor							0.7033
Left	54/ 83 (65.1)	9.4 (7.9, 12.6)	56/ 68 (82.4)	4.9 (4.0, 6.4)	0.53 (0.37, 0.77)	0.0008	
Right	69/ 110 (62.7)	8.3 (6.5, 11.7)	92/ 119 (77.3)	5.1 (4.4, 6.5)	0.62 (0.46, 0.85)	0.0028	
Both	8/ 11 (72.7)	8.0 (3.4, 17.4)	16/ 22 (72.7)	5.6 (3.7, 9.7)	0.71 (0.29, 1.72)	0.4410	
Liver metastases 1							0.1008
Yes	103/ 134 (76.9)	7.3 (6.0, 8.1)	108/ 128 (84.4)	4.4 (3.9, 4.9)	0.65 (0.49, 0.85)	0.0016	
No	39/ 86 (45.3)	15.8 (11.2, 23.0)	67/ 93 (72.0)	6.5 (5.6, 8.0)	0.42 (0.28, 0.63)	<.0001	

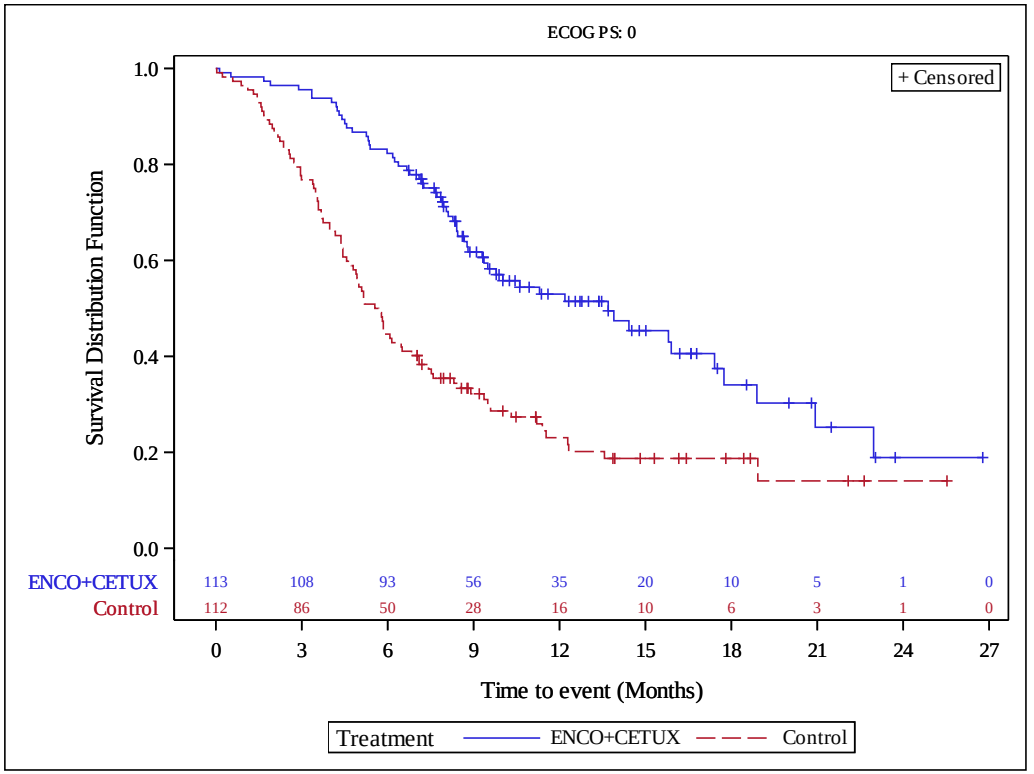
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Second Subsequent Therapy (TSST)
(Full Analysis Set)



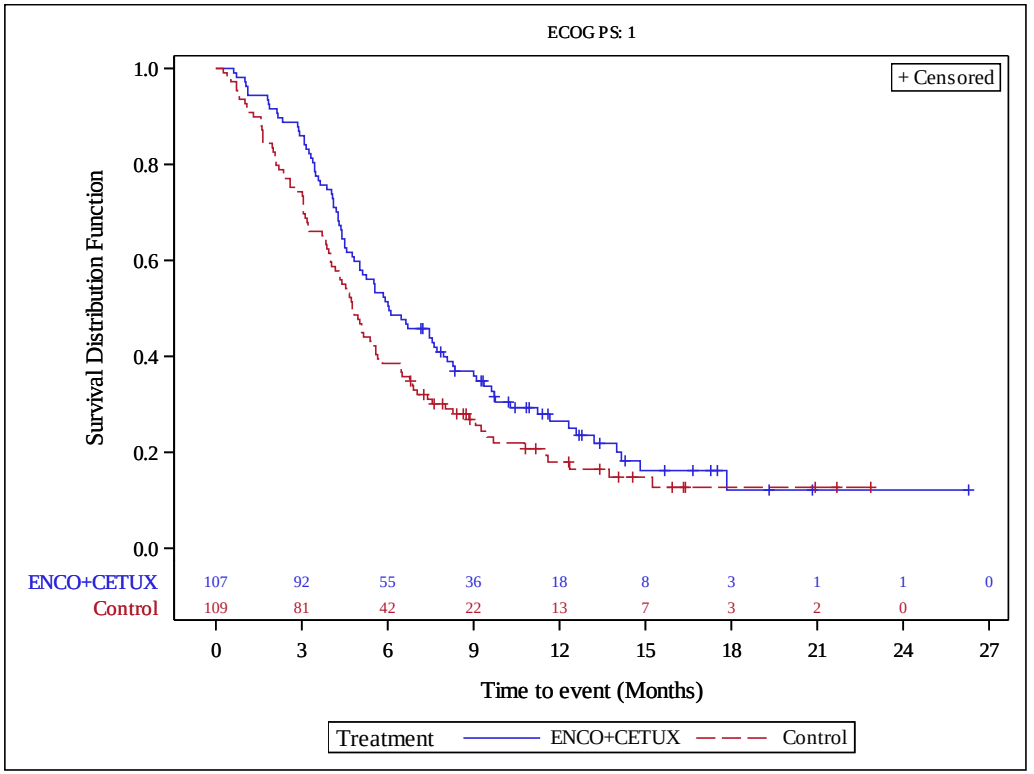
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Second Subsequent Therapy (TSST)
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Second Subsequent Therapy (TSST)
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EQ-5D-5L Completion Rate by Visit
(Full Analysis Set)

Visit	ENCO+CETUX(N=220) Number of patients still on treatment*	ENCO+CETUX(N=220) Completed at least 1 question (%)	Control(N=221) Number of patients still on treatment*	Control(N=221) Completed at least 1 question (%)
BASELINE	220	204 (92.7)	221	199 (90.0)
CYCLE 1 DAY 1	219	150 (68.5)	212	132 (62.3)
CYCLE 2 DAY 1	208	196 (94.2)	162	142 (87.7)
CYCLE 3 DAY 1	182	169 (92.9)	78	67 (85.9)
CYCLE 4 DAY 1	160	142 (88.8)	58	50 (86.2)
CYCLE 5 DAY 1	134	124 (92.5)	43	39 (90.7)
CYCLE 6 DAY 1	106	97 (91.5)	30	26 (86.7)
CYCLE 7 DAY 1	94	87 (92.6)	24	20 (83.3)
CYCLE 8 DAY 1	82	75 (91.5)	19	16 (84.2)
CYCLE 9 DAY 1	69	63 (91.3)	16	13 (81.3)
CYCLE 10 DAY 1	53	47 (88.7)	11	9 (81.8)
CYCLE 11 DAY 1	44	40 (90.9)	6	4 (66.7)
CYCLE 12 DAY 1	36	32 (88.9)	6	4 (66.7)
CYCLE 13 DAY 1	23	20 (87.0)	5	4 (80.0)
CYCLE 14 DAY 1	14	13 (92.9)	4	2 (50.0)
CYCLE 15 DAY 1	11	10 (90.9)	3	2 (66.7)
CYCLE 16 DAY 1	10	7 (70.0)	2	2 (100.0)
CYCLE 17 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 18 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 19 DAY 1	6	4 (66.7)	0	
CYCLE 20 DAY 1	3	2 (66.7)	0	
CYCLE 21 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 22 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 23 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 24 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 25 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 26 DAY 1	1	0 (0.0)	0	
END OF TREATMENT	142	113 (79.6)	184	116 (63.0)
30 DAY FOLLOW UP		36		46

* Not treated Patients are counted as patients still on treatment until their collected date of CRF form End of Treatment.
BASELINE is the assessment on or prior to randomization. Patients where assessment on CYCLE 1 DAY 1 is on randomization are counted in BASELINE visit only: ENCO+CETUX 52, Control 52.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

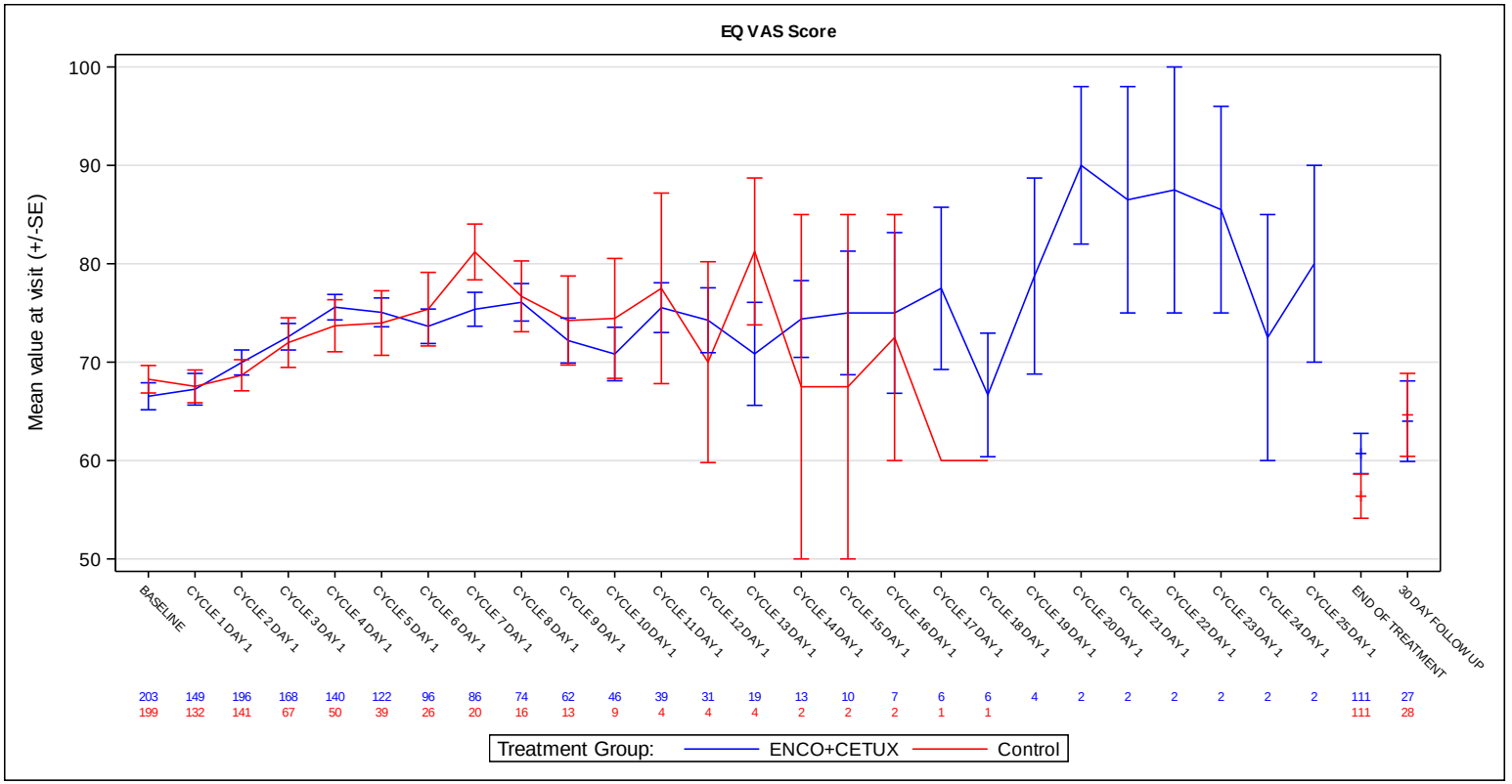
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EQ-5D VAS Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EQ VAS Score	BASELINE	203	66.53 (19.51)			199	68.26 (19.71)		
	CYCLE 1 DAY 1	149	67.25 (19.65)	135	-0.86 (14.09)	132	67.54 (19.14)	120	-2.08 (15.02)
	CYCLE 2 DAY 1	196	69.96 (17.80)	183	1.76 (14.86)	141	68.67 (18.78)	131	-2.02 (17.03)
	CYCLE 3 DAY 1	168	72.58 (17.48)	158	4.49 (16.82)	67	71.99 (20.63)	61	0.05 (16.91)
	CYCLE 4 DAY 1	140	75.59 (15.30)	131	5.75 (15.25)	50	73.70 (18.70)	47	1.83 (15.60)
	CYCLE 5 DAY 1	122	75.06 (16.16)	115	4.55 (15.63)	39	73.97 (20.49)	35	0.89 (16.91)
	CYCLE 6 DAY 1	96	73.65 (17.16)	91	1.82 (18.37)	26	75.38 (19.07)	22	-0.77 (12.59)
	CYCLE 7 DAY 1	86	75.37 (15.98)	80	2.98 (15.92)	20	81.20 (12.68)	17	3.65 (12.31)
	CYCLE 8 DAY 1	74	76.08 (16.39)	72	2.65 (15.50)	16	76.69 (14.40)	14	-2.14 (12.46)
	CYCLE 9 DAY 1	62	72.19 (17.99)	61	-2.26 (15.76)	13	74.23 (16.31)	10	-6.70 (13.04)
	CYCLE 10 DAY 1	46	70.83 (18.43)	46	-4.72 (12.75)	9	74.44 (18.28)	8	-4.00 (12.11)
	CYCLE 11 DAY 1	39	75.54 (15.78)	39	0.28 (12.78)	4	77.50 (19.36)	4	5.75 (15.24)
	CYCLE 12 DAY 1	31	74.26 (18.35)	31	-0.26 (11.31)	4	70.00 (20.41)	4	-1.75 (7.89)
	CYCLE 13 DAY 1	19	70.84 (22.81)	19	-3.89 (12.29)	4	81.25 (14.93)	4	9.50 (15.20)
	CYCLE 14 DAY 1	13	74.38 (14.07)	13	-4.46 (16.31)	2	67.50 (24.75)	2	2.50 (10.61)
	CYCLE 15 DAY 1	10	75.00 (19.86)	10	-1.50 (13.75)	2	67.50 (24.75)	2	2.50 (10.61)
	CYCLE 16 DAY 1	7	75.00 (21.60)	7	-2.86 (12.20)	2	72.50 (17.68)	2	7.50 (17.68)
	CYCLE 17 DAY 1	6	77.50 (20.19)	6	1.67 (6.06)	1	60.00 (-)	1	20.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	66.67 (15.38)	6	-9.17 (10.68)	1	60.00 (-)	1	20.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	78.75 (19.92)	4	0.00 (10.03)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	90.00 (11.31)	2	5.00 (4.24)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	86.50 (16.26)	2	1.50 (9.19)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	87.50 (17.68)	2	2.50 (10.61)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	85.50 (14.85)	2	0.50 (7.78)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	72.50 (17.68)	2	-12.50 (10.61)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	80.00 (14.14)	2	-5.00 (7.07)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	111	60.71 (21.57)	105	-8.75 (18.13)	111	56.38 (23.69)	102	-11.70 (20.83)
	30 DAY FOLLOW UP	27	64.00 (21.25)	25	-7.08 (17.41)	28	64.64 (22.32)	27	-9.81 (16.67)
	BASELINE MMRM*	194	67.48 (19.00)			166	68.68 (18.62)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EQ-5D VAS Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EQ VAS Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
EQ VAS Score	CYCLE 1 DAY 1		2.31 (0.58, 4.05)		-1.81 (-3.84, 0.22)	4.13 (1.46, 6.80)	0.0026		
	CYCLE 2 DAY 1		2.24 (0.57, 3.92)		-1.67 (-3.59, 0.24)	3.92 (1.37, 6.46)	0.0027		
	CYCLE 3 DAY 1		2.17 (0.49, 3.85)		-1.53 (-3.54, 0.49)	3.70 (1.08, 6.33)	0.0058		
	CYCLE 4 DAY 1		2.10 (0.36, 3.85)		-1.39 (-3.69, 0.92)	3.49 (0.60, 6.38)	0.0181		
	CYCLE 5 DAY 1		2.03 (0.17, 3.90)		-1.25 (-3.97, 1.48)	3.28 (-0.02, 6.58)	0.0516		
	CYCLE 6 DAY 1		1.96 (-0.07, 3.99)		-1.10 (-4.33, 2.12)	3.07 (-0.75, 6.88)	0.1141		
	CYCLE 7 DAY 1		1.89 (-0.34, 4.13)		-0.96 (-4.74, 2.82)	2.86 (-1.53, 7.24)	0.2003		
	CYCLE 8 DAY 1		1.82 (-0.64, 4.28)		-0.82 (-5.18, 3.54)	2.64 (-2.36, 7.65)	0.2978		
	CYCLE 9 DAY 1		1.75 (-0.95, 4.46)		-0.68 (-5.64, 4.28)	2.43 (-3.22, 8.08)	0.3957		
	CYCLE 10 DAY 1		1.68 (-1.29, 4.66)		-0.54 (-6.11, 5.03)	2.22 (-4.09, 8.54)	0.4875		
	CYCLE 11 DAY 1		1.61 (-1.63, 4.86)		-0.40 (-6.59, 5.80)	2.01 (-4.98, 9.00)	0.5704		
	CYCLE 12 DAY 1		1.54 (-1.99, 5.08)		-0.25 (-7.07, 6.57)	1.80 (-5.88, 9.48)	0.6438		
	CYCLE 13 DAY 1		1.47 (-2.35, 5.30)		-0.11 (-7.57, 7.34)	1.58 (-6.79, 9.96)	0.7084		
	CYCLE 14 DAY 1		1.40 (-2.72, 5.52)		0.03 (-8.06, 8.12)	1.37 (-7.71, 10.45)	0.7649		
	CYCLE 15 DAY 1		1.33 (-3.09, 5.75)		0.17 (-8.56, 8.90)	1.16 (-8.63, 10.95)	0.8144		
	CYCLE 16 DAY 1		1.26 (-3.46, 5.99)		0.31 (-9.06, 9.69)	0.95 (-9.55, 11.45)	0.8580		
	CYCLE 17 DAY 1		1.19 (-3.84, 6.22)		0.46 (-9.56, 10.47)	0.74 (-10.47, 11.95)	0.8965		
	CYCLE 18 DAY 1		1.12 (-4.22, 6.46)		0.60 (-10.07, 11.26)	0.53 (-11.40, 12.45)	0.9305		
	CYCLE 19 DAY 1		1.05 (-4.60, 6.70)		0.74 (-10.57, 12.05)	0.31 (-12.33, 12.96)	0.9609		
	CYCLE 20 DAY 1		0.98 (-4.98, 6.95)		0.88 (-11.08, 12.84)	0.10 (-13.26, 13.47)	0.9880		
	CYCLE 21 DAY 1		0.91 (-5.37, 7.19)		1.02 (-11.59, 13.63)	-0.11 (-14.20, 13.98)	0.9877		
	CYCLE 22 DAY 1		0.84 (-5.75, 7.44)		1.16 (-12.10, 14.42)	-0.32 (-15.13, 14.49)	0.9657		
	CYCLE 23 DAY 1		0.77 (-6.14, 7.68)		1.31 (-12.60, 15.22)	-0.53 (-16.07, 15.00)	0.9458		
	CYCLE 24 DAY 1		0.70 (-6.53, 7.93)		1.45 (-13.11, 16.01)	-0.75 (-17.00, 15.51)	0.9277		
	CYCLE 25 DAY 1		0.63 (-6.91, 8.18)		1.59 (-13.62, 16.80)	-0.96 (-17.94, 16.03)	0.9111		
	CYCLE 26 DAY 1		0.56 (-7.30, 8.43)		1.73 (-14.13, 17.60)	-1.17 (-18.88, 16.54)	0.8960		
	CYCLE 27 DAY 1		0.49 (-7.69, 8.68)		1.87 (-14.65, 18.39)	-1.38 (-19.82, 17.05)	0.8821		
	OVERALL	194	0.90 (-1.00, 2.80)	166	-2.35 (-5.15, 0.45)	3.25 (-0.13, 6.62)	0.0593	0.20 (-0.00, 0.41)	0.0537

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	84/ 220 (38.2)		82/ 221 (37.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.8 (6.9, 11.6)		4.4 (2.3, 5.0)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.46 (0.34 , 0.64)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.47 (0.34 , 0.64)	
log-rank p-value		<.0001	

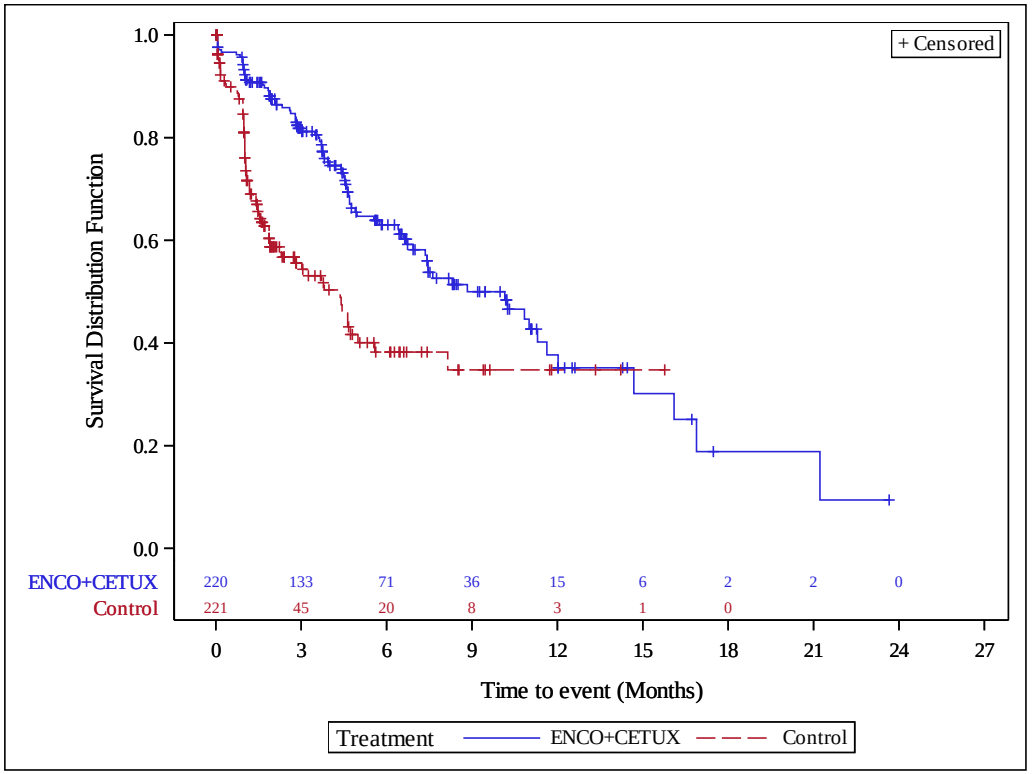
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.4098
0	44/ 113 (38.9)	11.0 (6.9, 16.1)	41/ 112 (36.6)	3.7 (1.9, 8.1)	0.38 (0.24 , 0.59)	<.0001	
1	40/ 107 (37.4)	7.6 (4.7, 11.6)	41/ 109 (37.6)	4.4 (1.5, NE)	0.56 (0.36 , 0.87)	0.0096	
Prior Use of Irinotecan							0.6556
Yes	45/ 113 (39.8)	7.4 (4.8, 11.6)	47/ 112 (42.0)	2.8 (1.5, 4.6)	0.43 (0.28 , 0.66)	<.0001	
No	39/ 107 (36.4)	10.8 (7.5, 21.2)	35/ 109 (32.1)	4.6 (3.0, NE)	0.50 (0.31 , 0.80)	0.0037	
Cetuximab Source							0.2191
US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	5/ 29 (17.2)	3.8 (1.0, NE)	0.20 (0.05 , 0.84)	0.0157	
EU-approved	81/ 192 (42.2)	8.3 (6.6, 11.3)	77/ 192 (40.1)	4.4 (1.9, 5.0)	0.50 (0.36 , 0.69)	<.0001	
Region							0.4319
North America	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	5/ 29 (17.2)	3.8 (1.0, NE)	0.19 (0.04 , 0.82)	0.0137	
Europe	60/ 144 (41.7)	8.3 (6.7, 11.6)	48/ 125 (38.4)	4.6 (1.9, 8.1)	0.49 (0.33 , 0.72)	0.0003	
Rest of World	21/ 47 (44.7)	6.4 (4.6, NE)	29/ 67 (43.3)	2.8 (1.4, NE)	0.52 (0.29 , 0.92)	0.0234	
Number of Prior Regimens							0.4951
1	55/ 146 (37.7)	10.3 (7.4, 12.0)	51/ 145 (35.2)	4.4 (3.0, 8.1)	0.48 (0.32 , 0.72)	0.0002	
2+	29/ 74 (39.2)	7.4 (4.7, 16.9)	31/ 76 (40.8)	1.9 (1.0, NE)	0.42 (0.24 , 0.71)	0.0009	
Race							0.5321
Caucasian	72/ 183 (39.3)	8.8 (6.7, 11.6)	59/ 172 (34.3)	4.4 (2.3, 8.1)	0.48 (0.34 , 0.69)	<.0001	
Non-Caucasian	11/ 29 (37.9)	7.4 (2.9, NE)	21/ 42 (50.0)	1.9 (1.1, NE)	0.41 (0.19 , 0.88)	0.0183	
Age <65 years vs. >=65 years							0.3346
<65 years	48/ 137 (35.0)	11.0 (6.6, 14.7)	58/ 149 (38.9)	4.4 (1.9, 5.6)	0.41 (0.28 , 0.61)	<.0001	
>=65 years	36/ 83 (43.4)	7.6 (5.6, 12.0)	24/ 72 (33.3)	3.8 (1.9, NE)	0.59 (0.34 , 1.01)	0.0522	
Gender							0.3255
Male	40/ 114 (35.1)	10.2 (7.4, 12.0)	28/ 94 (29.8)	4.6 (3.2, NE)	0.49 (0.29 , 0.81)	0.0051	
Female	44/ 106 (41.5)	8.3 (4.8, 21.2)	54/ 127 (42.5)	1.9 (1.2, 4.7)	0.43 (0.29 , 0.65)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.5193
<=2	48/ 117 (41.0)	10.3 (7.4, 14.7)	36/ 123 (29.3)	NE (2.8, NE)	0.53 (0.34 , 0.83)	0.0051	
>=3	36/ 103 (35.0)	7.5 (5.0, NE)	46/ 98 (46.9)	3.7 (1.6, 4.6)	0.43 (0.28 , 0.67)	0.0001	
Baseline CEA							0.9081
>ULN	61/ 153 (39.9)	7.5 (5.6, 11.0)	68/ 178 (38.2)	4.4 (1.9, 5.0)	0.48 (0.33 , 0.68)	<.0001	
<=ULN	23/ 67 (34.3)	14.7 (7.4, 21.2)	14/ 42 (33.3)	5.6 (1.9, NE)	0.49 (0.24 , 0.98)	0.0389	
Baseline CRP							0.7344
>ULN	28/ 79 (35.4)	5.0 (4.0, 10.2)	36/ 90 (40.0)	1.9 (1.2, 4.7)	0.50 (0.30 , 0.83)	0.0068	
<=ULN	56/ 139 (40.3)	11.0 (7.5, 16.1)	45/ 126 (35.7)	4.4 (3.2, NE)	0.46 (0.31 , 0.69)	0.0001	
Removal status of primary tumor							0.3006
Complete resection	45/ 123 (36.6)	11.0 (7.4, 16.1)	48/ 122 (39.3)	4.4 (1.7, 5.6)	0.42 (0.27 , 0.63)	<.0001	
No resection/Partial resection	39/ 97 (40.2)	7.6 (4.6, 10.3)	34/ 99 (34.3)	3.8 (1.9, NE)	0.54 (0.33 , 0.87)	0.0101	
Side of tumor							0.4411
Left	27/ 83 (32.5)	7.5 (6.4, NE)	18/ 68 (26.5)	NE (3.2, NE)	0.59 (0.32 , 1.08)	0.0856	
Right	46/ 110 (41.8)	10.2 (4.8, 12.0)	48/ 119 (40.3)	3.0 (1.5, 5.6)	0.48 (0.31 , 0.73)	0.0005	
Both	5/ 11 (45.5)	5.7 (1.6, NE)	11/ 22 (50.0)	1.9 (1.0, 4.4)	0.26 (0.08 , 0.85)	0.0171	
Liver metastases 1							0.0311
Yes	49/ 134 (36.6)	7.6 (4.8, 11.6)	53/ 128 (41.4)	1.9 (1.2, 4.4)	0.33 (0.21 , 0.49)	<.0001	
No	35/ 86 (40.7)	10.8 (6.9, 16.1)	29/ 93 (31.2)	8.1 (3.8, NE)	0.64 (0.39 , 1.07)	0.0840	

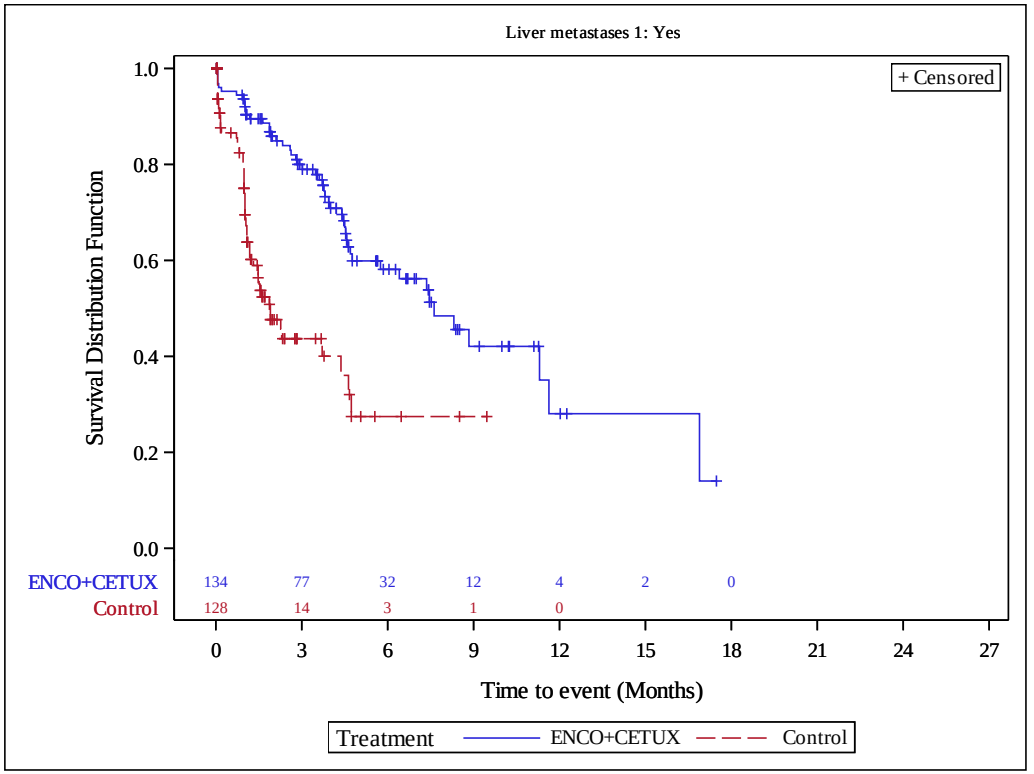
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)



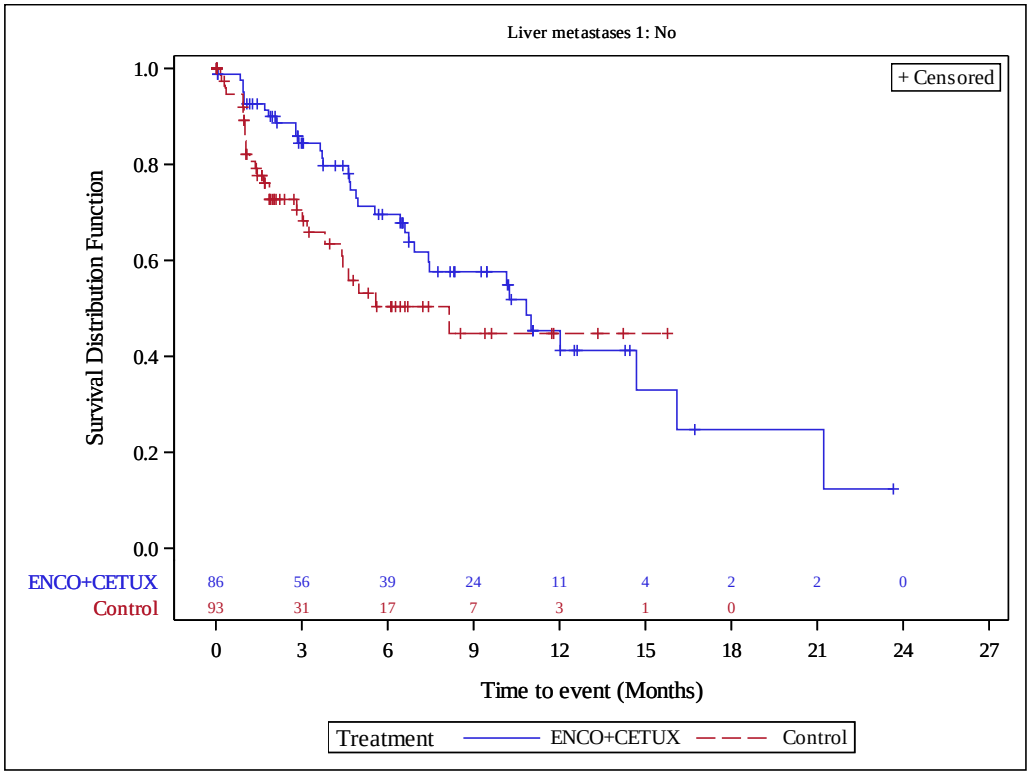
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	84/ 220 (38.2)		81/ 221 (36.7)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.8 (6.9, 11.6)		4.4 (2.3, 5.6)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.47 (0.34 , 0.65)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.48 (0.35 , 0.66)	
log-rank p-value		<.0001	

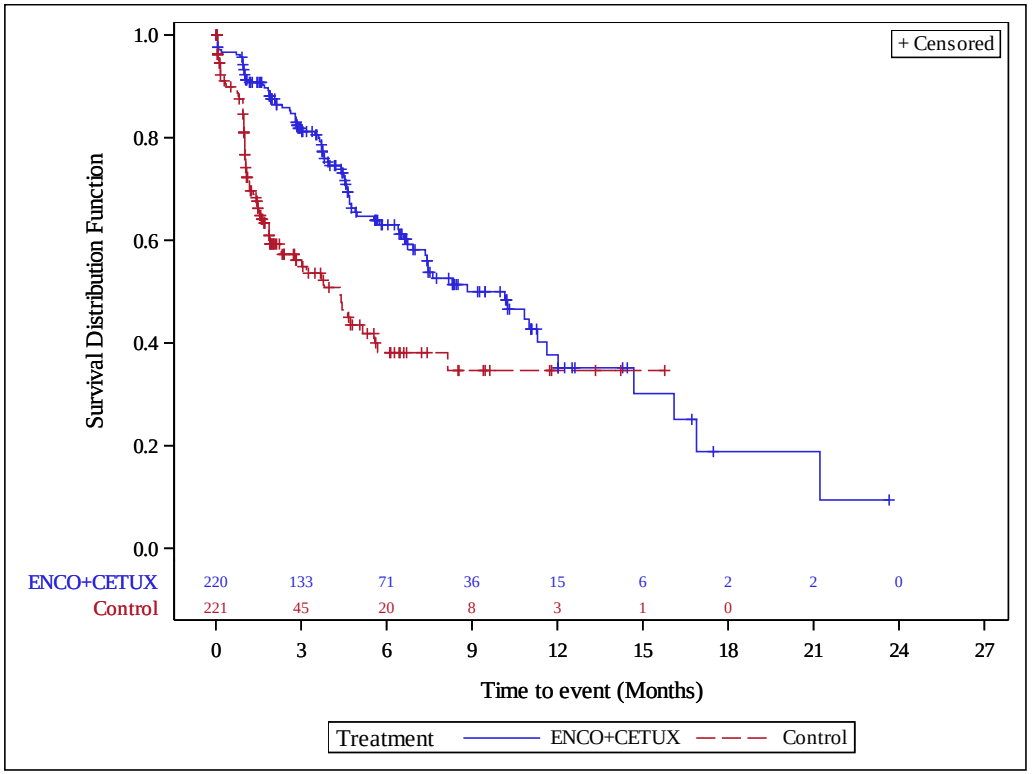
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.3579
0	44/ 113 (38.9)	11.0 (6.9, 16.1)	41/ 112 (36.6)	3.7 (1.9, 8.1)	0.38 (0.24 , 0.59)	<.0001	
1	40/ 107 (37.4)	7.6 (4.7, 11.6)	40/ 109 (36.7)	4.4 (1.5, NE)	0.58 (0.37 , 0.90)	0.0146	
Prior Use of Irinotecan							0.6024
Yes	45/ 113 (39.8)	7.4 (4.8, 11.6)	47/ 112 (42.0)	2.8 (1.5, 5.2)	0.43 (0.28 , 0.67)	<.0001	
No	39/ 107 (36.4)	10.8 (7.5, 21.2)	34/ 109 (31.2)	4.6 (3.0, NE)	0.51 (0.32 , 0.83)	0.0057	
Cetuximab Source							0.3841
US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.3, NE)	0.24 (0.05 , 1.12)	0.0515	
EU-approved	81/ 192 (42.2)	8.3 (6.6, 11.3)	77/ 192 (40.1)	4.4 (1.9, 5.6)	0.50 (0.36 , 0.69)	<.0001	
Region							0.6412
North America	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.3, NE)	0.24 (0.05 , 1.09)	0.0467	
Europe	60/ 144 (41.7)	8.3 (6.7, 11.6)	48/ 125 (38.4)	4.6 (1.9, 8.1)	0.49 (0.33 , 0.72)	0.0003	
Rest of World	21/ 47 (44.7)	6.4 (4.6, NE)	29/ 67 (43.3)	2.8 (1.4, NE)	0.52 (0.29 , 0.92)	0.0234	
Number of Prior Regimens							0.4502
1	55/ 146 (37.7)	10.3 (7.4, 12.0)	50/ 145 (34.5)	4.4 (3.0, 8.1)	0.49 (0.33 , 0.73)	0.0004	
2+	29/ 74 (39.2)	7.4 (4.7, 16.9)	31/ 76 (40.8)	1.9 (1.0, NE)	0.42 (0.24 , 0.71)	0.0009	
Race							0.5025
Caucasian	72/ 183 (39.3)	8.8 (6.7, 11.6)	58/ 172 (33.7)	4.4 (2.3, 8.1)	0.49 (0.34 , 0.70)	<.0001	
Non-Caucasian	11/ 29 (37.9)	7.4 (2.9, NE)	21/ 42 (50.0)	1.9 (1.1, NE)	0.41 (0.19 , 0.88)	0.0183	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2727
<65 years	48/ 137 (35.0)	11.0 (6.6, 14.7)	58/ 149 (38.9)	4.4 (1.9, 5.2)	0.42 (0.28 , 0.62)	<.0001	
>=65 years	36/ 83 (43.4)	7.6 (5.6, 12.0)	23/ 72 (31.9)	5.7 (1.9, NE)	0.61 (0.35 , 1.06)	0.0782	
Gender							0.3577
Male	40/ 114 (35.1)	10.2 (7.4, 12.0)	28/ 94 (29.8)	4.6 (3.2, NE)	0.49 (0.29 , 0.82)	0.0054	
Female	44/ 106 (41.5)	8.3 (4.8, 21.2)	53/ 127 (41.7)	1.9 (1.2, 5.7)	0.44 (0.29 , 0.67)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.4705
<=2	48/ 117 (41.0)	10.3 (7.4, 14.7)	35/ 123 (28.5)	NE (2.8, NE)	0.54 (0.34 , 0.85)	0.0078	
>=3	36/ 103 (35.0)	7.5 (5.0, NE)	46/ 98 (46.9)	3.7 (1.6, 4.7)	0.43 (0.28 , 0.68)	0.0001	
Baseline CEA							0.9505
>ULN	61/ 153 (39.9)	7.5 (5.6, 11.0)	67/ 178 (37.6)	4.4 (1.9, 5.7)	0.49 (0.34 , 0.69)	<.0001	
<=ULN	23/ 67 (34.3)	14.7 (7.4, 21.2)	14/ 42 (33.3)	5.6 (1.9, NE)	0.49 (0.24 , 0.98)	0.0389	
Baseline CRP							0.7891
>ULN	28/ 79 (35.4)	5.0 (4.0, 10.2)	36/ 90 (40.0)	1.9 (1.2, 4.7)	0.50 (0.30 , 0.83)	0.0067	
<=ULN	56/ 139 (40.3)	11.0 (7.5, 16.1)	44/ 126 (34.9)	4.4 (3.2, NE)	0.47 (0.31 , 0.71)	0.0002	
Removal status of primary tumor							0.2526
Complete resection	45/ 123 (36.6)	11.0 (7.4, 16.1)	48/ 122 (39.3)	4.4 (1.7, 5.7)	0.42 (0.27 , 0.63)	<.0001	
No resection/Partial resection	39/ 97 (40.2)	7.6 (4.6, 10.3)	33/ 99 (33.3)	4.7 (1.9, NE)	0.56 (0.34 , 0.90)	0.0157	
Side of tumor							0.4602
Left	27/ 83 (32.5)	7.5 (6.4, NE)	18/ 68 (26.5)	NE (3.2, NE)	0.59 (0.32 , 1.08)	0.0856	
Right	46/ 110 (41.8)	10.2 (4.8, 12.0)	47/ 119 (39.5)	3.0 (1.5, 8.1)	0.49 (0.32 , 0.75)	0.0008	
Both	5/ 11 (45.5)	5.7 (1.6, NE)	11/ 22 (50.0)	1.9 (1.0, 4.4)	0.26 (0.08 , 0.85)	0.0171	
Liver metastases 1							0.0376
Yes	49/ 134 (36.6)	7.6 (4.8, 11.6)	52/ 128 (40.6)	1.9 (1.3, 4.7)	0.33 (0.22 , 0.51)	<.0001	
No	35/ 86 (40.7)	10.8 (6.9, 16.1)	29/ 93 (31.2)	8.1 (3.8, NE)	0.64 (0.39 , 1.06)	0.0837	

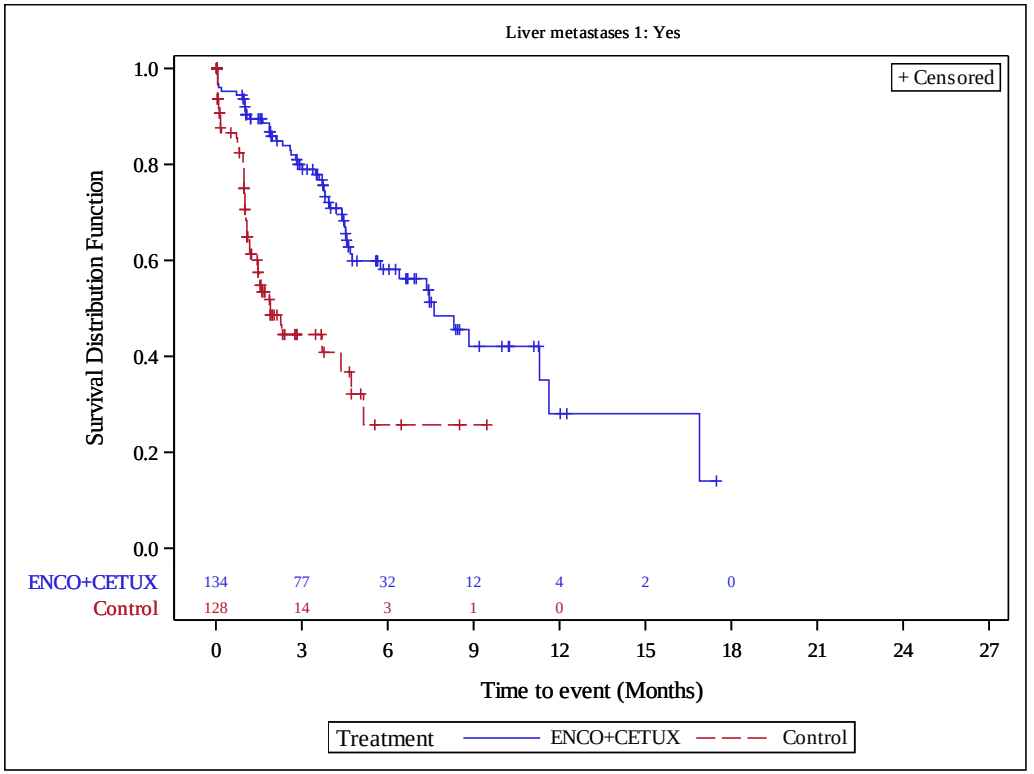
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



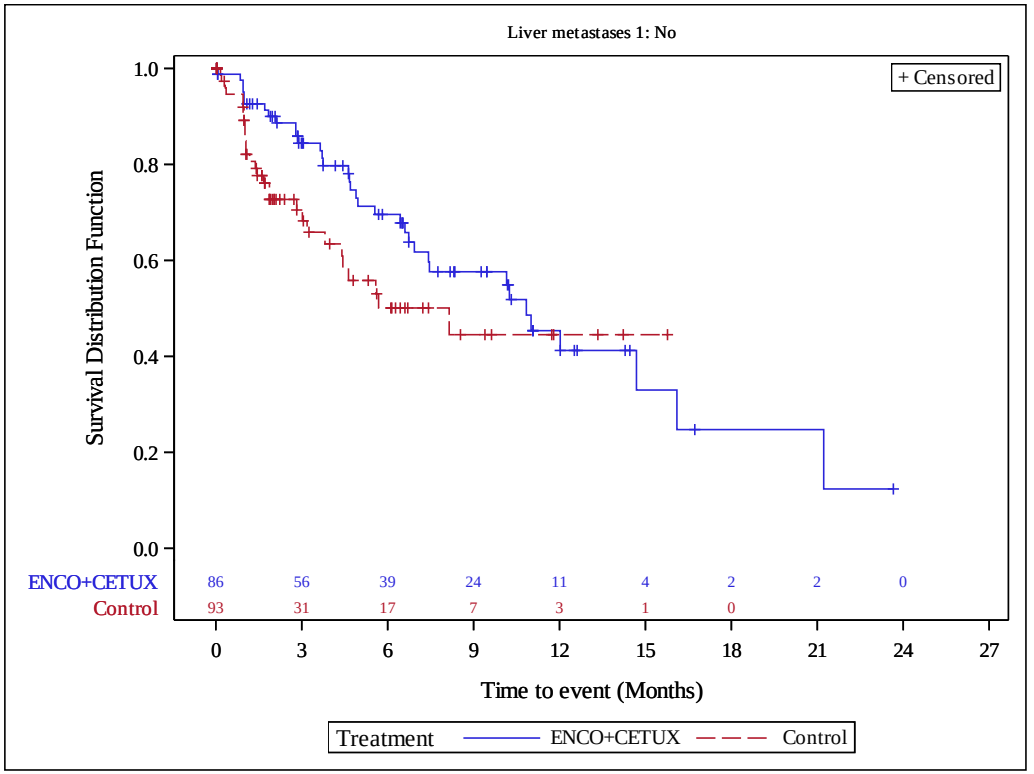
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EQ-5D VAS Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Completion Rate by Visit
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)	
Visit	Number of patients still on treatment*	Completed at least 1 question (%)	Number of patients still on treatment*	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	220	202 (91.8)	221	200 (90.5)
CYCLE 1 DAY 1	219	150 (68.5)	212	130 (61.3)
CYCLE 2 DAY 1	208	199 (95.7)	162	141 (87.0)
CYCLE 3 DAY 1	182	170 (93.4)	78	65 (83.3)
CYCLE 4 DAY 1	160	143 (89.4)	58	50 (86.2)
CYCLE 5 DAY 1	134	125 (93.3)	43	38 (88.4)
CYCLE 6 DAY 1	106	98 (92.5)	30	26 (86.7)
CYCLE 7 DAY 1	94	88 (93.6)	24	20 (83.3)
CYCLE 8 DAY 1	82	73 (89.0)	19	17 (89.5)
CYCLE 9 DAY 1	69	63 (91.3)	16	13 (81.3)
CYCLE 10 DAY 1	53	47 (88.7)	11	9 (81.8)
CYCLE 11 DAY 1	44	40 (90.9)	6	4 (66.7)
CYCLE 12 DAY 1	36	32 (88.9)	6	4 (66.7)
CYCLE 13 DAY 1	23	20 (87.0)	5	4 (80.0)
CYCLE 14 DAY 1	14	13 (92.9)	4	2 (50.0)
CYCLE 15 DAY 1	11	10 (90.9)	3	2 (66.7)
CYCLE 16 DAY 1	10	7 (70.0)	2	2 (100.0)
CYCLE 17 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 18 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 19 DAY 1	6	4 (66.7)	0	
CYCLE 20 DAY 1	3	2 (66.7)	0	
CYCLE 21 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 22 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 23 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 24 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 25 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 26 DAY 1	1	0 (0.0)	0	
END OF TREATMENT	142	115 (81.0)	184	116 (63.0)
30 DAY FOLLOW UP		37		47

* Not treated Patients are counted as patients still on treatment until their collected date of CRF form End of Treatment.
BASELINE is the assessment on or prior to randomization. Patients where assessment on CYCLE 1 DAY 1 is on randomization are counted in BASELINE visit only: ENCO+CETUX 51, Control 52.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

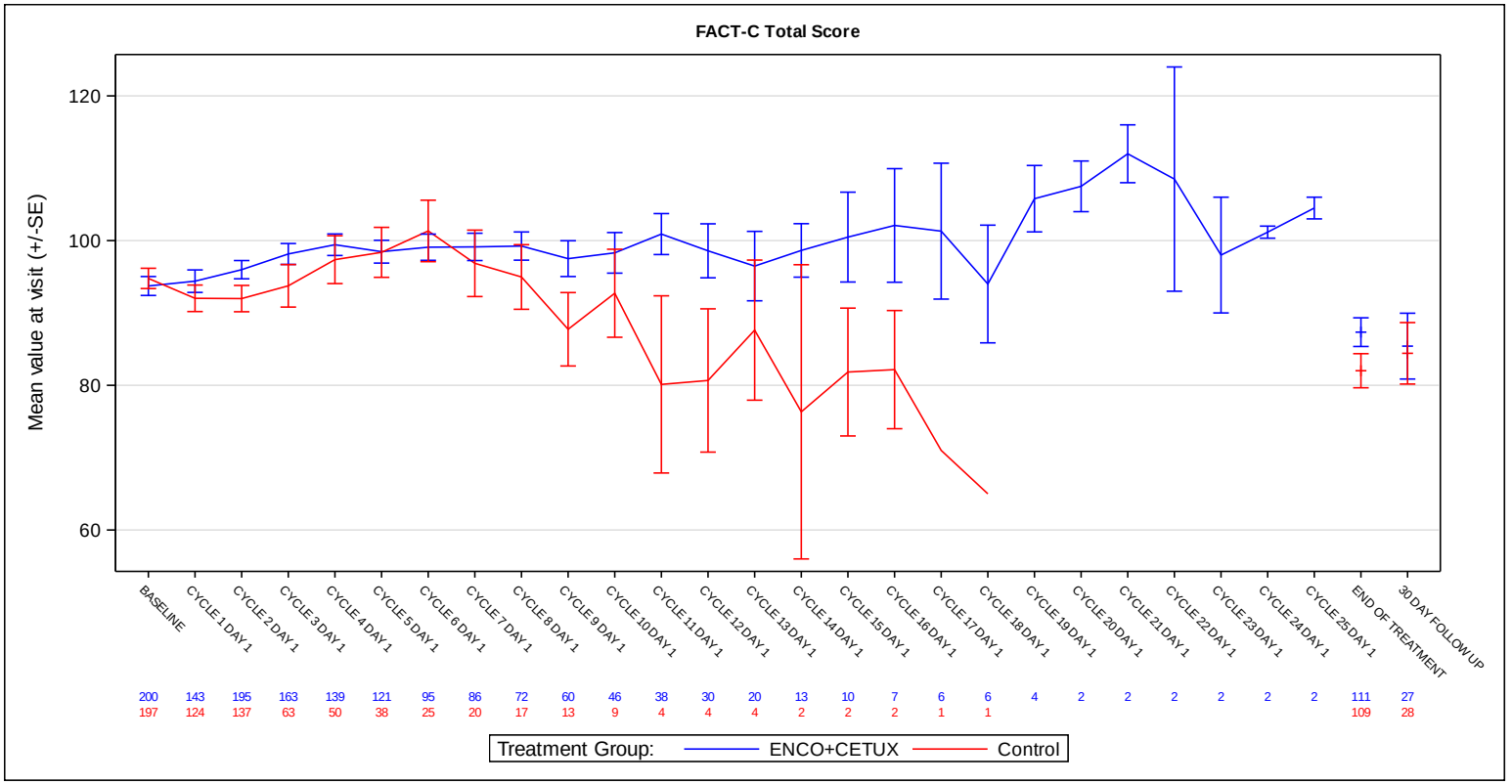
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Total Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-C Total Score	BASELINE	200	93.73 (18.50)			197	94.77 (19.66)		
	CYCLE 1 DAY 1	143	94.39 (18.59)	127	-1.86 (11.62)	124	92.02 (20.40)	113	-4.66 (9.75)
	CYCLE 2 DAY 1	195	95.98 (17.62)	178	0.88 (14.77)	137	91.98 (21.29)	127	-4.45 (14.44)
	CYCLE 3 DAY 1	163	98.15 (18.45)	150	2.92 (14.29)	63	93.75 (23.32)	58	-3.08 (15.25)
	CYCLE 4 DAY 1	139	99.43 (17.52)	128	3.24 (14.38)	50	97.37 (23.40)	47	-0.16 (17.98)
	CYCLE 5 DAY 1	121	98.47 (17.35)	111	1.53 (14.36)	38	98.38 (21.28)	34	0.22 (13.53)
	CYCLE 6 DAY 1	95	99.09 (17.66)	85	1.06 (14.77)	25	101.33 (21.25)	21	1.94 (18.64)
	CYCLE 7 DAY 1	86	99.13 (17.50)	77	0.50 (14.01)	20	96.86 (20.53)	17	1.42 (18.36)
	CYCLE 8 DAY 1	72	99.25 (16.51)	67	0.29 (12.83)	17	94.97 (18.41)	14	-7.07 (12.89)
	CYCLE 9 DAY 1	60	97.51 (19.15)	57	-4.21 (15.71)	13	87.74 (18.29)	10	-9.47 (9.54)
	CYCLE 10 DAY 1	46	98.31 (19.03)	45	-3.05 (13.23)	9	92.72 (18.25)	8	-8.85 (13.54)
	CYCLE 11 DAY 1	38	100.90 (17.45)	38	-0.98 (14.51)	4	80.13 (24.49)	4	-11.17 (21.08)
	CYCLE 12 DAY 1	30	98.59 (20.43)	30	-3.15 (13.38)	4	80.67 (19.80)	4	-10.63 (13.36)
	CYCLE 13 DAY 1	20	96.48 (21.44)	20	-3.54 (12.94)	4	87.63 (19.37)	4	-3.67 (15.60)
	CYCLE 14 DAY 1	13	98.64 (13.33)	13	-6.95 (7.08)	2	76.33 (28.76)	2	-5.67 (17.91)
	CYCLE 15 DAY 1	10	100.48 (19.63)	10	-2.14 (6.57)	2	81.83 (12.49)	2	-0.17 (34.18)
	CYCLE 16 DAY 1	7	102.10 (20.77)	7	-3.17 (7.78)	2	82.17 (11.55)	2	0.17 (35.12)
	CYCLE 17 DAY 1	6	101.31 (23.00)	6	-2.47 (8.37)	1	71.00 (-)	1	22.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	94.00 (19.92)	6	-9.78 (7.14)	1	65.00 (-)	1	16.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	105.79 (9.18)	4	-12.21 (6.57)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	107.50 (4.95)	2	-13.50 (12.02)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	112.00 (5.66)	2	-9.00 (12.73)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	108.50 (21.92)	2	-12.50 (28.99)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	98.00 (11.31)	2	-23.00 (4.24)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	101.17 (1.18)	2	-19.83 (8.25)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	104.50 (2.12)	2	-16.50 (9.19)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	111	87.35 (20.88)	104	-9.09 (16.31)	109	82.01 (24.59)	100	-13.19 (20.59)
	30 DAY FOLLOW UP	27	85.41 (23.62)	24	-9.37 (15.85)	28	84.42 (22.48)	27	-13.67 (19.21)
	BASELINE MMRM*	190	94.10 (18.61)			164	94.97 (19.80)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average FACT-C Total Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-C Total Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
FACT-C Total Score	CYCLE 1 DAY 1		1.06 (-0.57, 2.68)		-4.11 (-5.99, -2.23)	5.17 (2.68, 7.66)	<.0001		
	CYCLE 2 DAY 1		1.01 (-0.61, 2.62)		-4.30 (-6.12, -2.48)	5.30 (2.87, 7.74)	<.0001		
	CYCLE 3 DAY 1		0.95 (-0.70, 2.61)		-4.48 (-6.44, -2.53)	5.44 (2.87, 8.00)	<.0001		
	CYCLE 4 DAY 1		0.90 (-0.85, 2.65)		-4.67 (-6.92, -2.42)	5.57 (2.72, 8.42)	0.0001		
	CYCLE 5 DAY 1		0.85 (-1.04, 2.74)		-4.86 (-7.50, -2.21)	5.70 (2.45, 8.96)	0.0007		
	CYCLE 6 DAY 1		0.79 (-1.27, 2.86)		-5.04 (-8.16, -1.92)	5.84 (2.10, 9.57)	0.0024		
	CYCLE 7 DAY 1		0.74 (-1.53, 3.01)		-5.23 (-8.85, -1.60)	5.97 (1.69, 10.24)	0.0066		
	CYCLE 8 DAY 1		0.69 (-1.80, 3.18)		-5.41 (-9.57, -1.25)	6.10 (1.25, 10.95)	0.0141		
	CYCLE 9 DAY 1		0.64 (-2.09, 3.36)		-5.60 (-10.31, -0.89)	6.23 (0.79, 11.68)	0.0252		
	CYCLE 10 DAY 1		0.58 (-2.40, 3.56)		-5.78 (-11.06, -0.51)	6.37 (0.31, 12.43)	0.0396		
	CYCLE 11 DAY 1		0.53 (-2.71, 3.77)		-5.97 (-11.82, -0.12)	6.50 (-0.18, 13.18)	0.0565		
	CYCLE 12 DAY 1		0.48 (-3.03, 3.98)		-6.16 (-12.58, 0.27)	6.63 (-0.69, 13.95)	0.0752		
	CYCLE 13 DAY 1		0.42 (-3.36, 4.20)		-6.34 (-13.35, 0.66)	6.77 (-1.19, 14.73)	0.0949		
	CYCLE 14 DAY 1		0.37 (-3.69, 4.43)		-6.53 (-14.12, 1.06)	6.90 (-1.71, 15.50)	0.1150		
	CYCLE 15 DAY 1		0.32 (-4.02, 4.65)		-6.71 (-14.89, 1.47)	7.03 (-2.23, 16.29)	0.1350		
	CYCLE 16 DAY 1		0.26 (-4.35, 4.88)		-6.90 (-15.67, 1.87)	7.16 (-2.75, 17.08)	0.1547		
	CYCLE 17 DAY 1		0.21 (-4.69, 5.12)		-7.09 (-16.45, 2.28)	7.30 (-3.27, 17.87)	0.1738		
	CYCLE 18 DAY 1		0.16 (-5.03, 5.35)		-7.27 (-17.23, 2.68)	7.43 (-3.80, 18.66)	0.1922		
	CYCLE 19 DAY 1		0.11 (-5.38, 5.59)		-7.46 (-18.01, 3.09)	7.56 (-4.32, 19.45)	0.2098		
	CYCLE 20 DAY 1		0.05 (-5.72, 5.82)		-7.64 (-18.79, 3.50)	7.70 (-4.85, 20.25)	0.2266		
	CYCLE 21 DAY 1		-0.00 (-6.06, 6.06)		-7.83 (-19.57, 3.91)	7.83 (-5.39, 21.04)	0.2426		
	CYCLE 22 DAY 1		-0.05 (-6.41, 6.30)		-8.01 (-20.36, 4.33)	7.96 (-5.92, 21.84)	0.2578		
	CYCLE 23 DAY 1		-0.11 (-6.76, 6.54)		-8.20 (-21.14, 4.74)	8.09 (-6.45, 22.64)	0.2722		
	CYCLE 24 DAY 1		-0.16 (-7.10, 6.79)		-8.39 (-21.92, 5.15)	8.23 (-6.98, 23.44)	0.2858		
	CYCLE 25 DAY 1		-0.21 (-7.45, 7.03)		-8.57 (-22.71, 5.56)	8.36 (-7.52, 24.24)	0.2987		
	CYCLE 26 DAY 1		-0.26 (-7.80, 7.27)		-8.76 (-23.49, 5.98)	8.49 (-8.05, 25.04)	0.3110		
	CYCLE 27 DAY 1		-0.32 (-8.15, 7.51)		-8.94 (-24.28, 6.39)	8.63 (-8.59, 25.84)	0.3226		
	OVERALL	190	0.29 (-1.64, 2.22)	164	-5.44 (-8.18, -2.70)	5.73 (2.39, 9.07)	0.0009	0.37 (0.16, 0.58)	0.0007

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=5 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	97/ 220 (44.1)		103/ 221 (46.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.2 (6.5, 9.8)		1.9 (1.7, 3.0)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.38 (0.29 , 0.51)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.36 (0.27 , 0.49)	
log-rank p-value		<.0001	

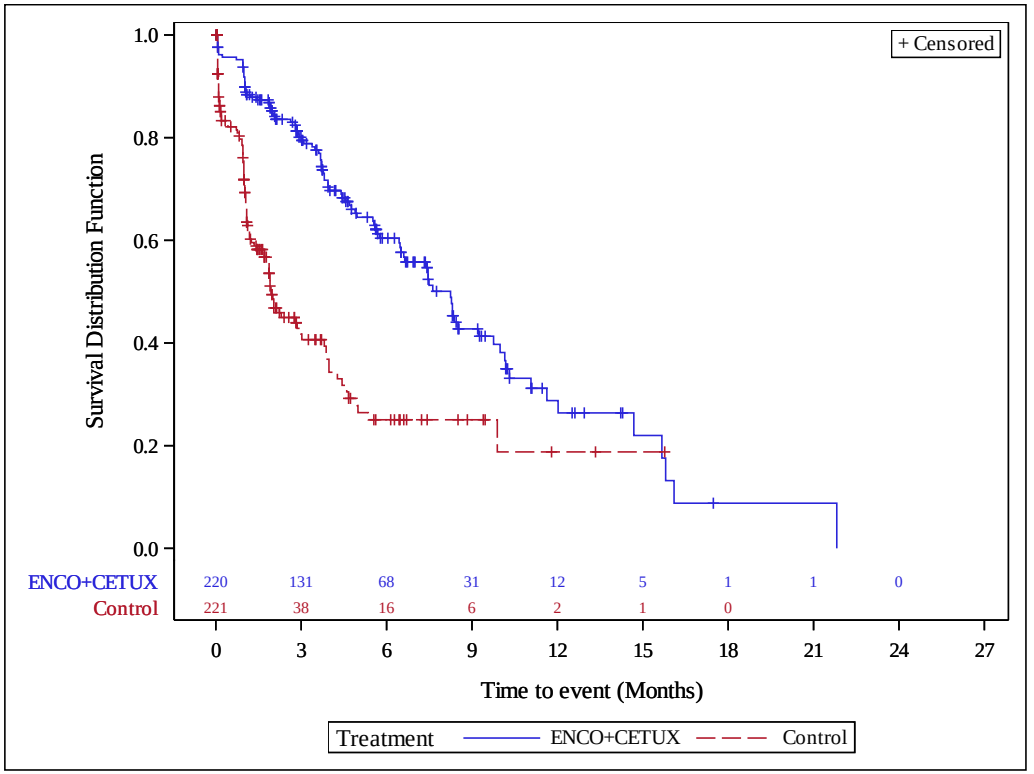
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=5 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.7833
0	57/ 113 (50.4)	8.2 (5.7, 10.2)	52/ 112 (46.4)	2.0 (1.4, 3.9)	0.38 (0.25 , 0.56)	<.0001	
1	40/ 107 (37.4)	7.6 (6.5, 10.2)	51/ 109 (46.8)	1.9 (1.1, 4.0)	0.37 (0.24 , 0.57)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.3154
Yes	48/ 113 (42.5)	6.6 (4.9, 9.2)	56/ 112 (50.0)	1.1 (1.0, 2.2)	0.34 (0.23 , 0.51)	<.0001	
No	49/ 107 (45.8)	8.3 (6.6, 11.1)	47/ 109 (43.1)	3.0 (1.9, 4.4)	0.42 (0.28 , 0.64)	<.0001	
Cetuximab Source							0.8736
US-licensed	8/ 28 (28.6)	7.5 (6.6, 9.8)	8/ 29 (27.6)	3.8 (1.0, NE)	0.27 (0.09 , 0.83)	0.0156	
EU-approved	89/ 192 (46.4)	7.6 (5.7, 10.0)	95/ 192 (49.5)	1.9 (1.4, 3.0)	0.39 (0.29 , 0.53)	<.0001	
Region							0.7707
North America	8/ 29 (27.6)	7.5 (6.6, 9.8)	8/ 29 (27.6)	3.8 (1.0, NE)	0.26 (0.08 , 0.80)	0.0126	
Europe	64/ 144 (44.4)	7.5 (5.6, 10.3)	57/ 125 (45.6)	2.0 (1.7, 4.6)	0.41 (0.28 , 0.59)	<.0001	
Rest of World	25/ 47 (53.2)	8.3 (4.8, 10.2)	38/ 67 (56.7)	1.1 (1.0, 2.3)	0.36 (0.21 , 0.61)	<.0001	
Number of Prior Regimens							0.8203
1	63/ 146 (43.2)	8.3 (7.4, 11.1)	68/ 145 (46.9)	2.2 (1.9, 3.9)	0.37 (0.26 , 0.53)	<.0001	
2+	34/ 74 (45.9)	6.5 (4.9, 9.2)	35/ 76 (46.1)	1.2 (1.0, 2.8)	0.39 (0.24 , 0.64)	0.0001	
Race							0.0912
Caucasian	80/ 183 (43.7)	7.5 (5.7, 9.8)	71/ 172 (41.3)	2.9 (1.9, 4.3)	0.42 (0.30 , 0.59)	<.0001	
Non-Caucasian	14/ 29 (48.3)	9.2 (6.5, 10.2)	30/ 42 (71.4)	1.0 (0.2, 1.3)	0.28 (0.14 , 0.54)	<.0001	
Age <65 years vs. >=65 years							0.7911
<65 years	59/ 137 (43.1)	8.3 (6.4, 10.0)	70/ 149 (47.0)	1.9 (1.2, 3.9)	0.36 (0.25 , 0.52)	<.0001	
>=65 years	38/ 83 (45.8)	7.4 (4.9, 11.1)	33/ 72 (45.8)	1.9 (1.0, 3.9)	0.41 (0.25 , 0.66)	0.0002	
Gender							0.5080
Male	50/ 114 (43.9)	7.5 (6.4, 10.2)	42/ 94 (44.7)	2.9 (1.7, 4.6)	0.43 (0.28 , 0.65)	<.0001	
Female	47/ 106 (44.3)	8.2 (5.7, 10.0)	61/ 127 (48.0)	1.9 (1.1, 2.8)	0.34 (0.23 , 0.50)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.7225
<=2	54/ 117 (46.2)	8.3 (7.4, 10.3)	51/ 123 (41.5)	1.9 (1.1, 3.9)	0.38 (0.25 , 0.56)	<.0001	
>=3	43/ 103 (41.7)	6.5 (4.7, 8.5)	52/ 98 (53.1)	1.9 (1.2, 3.8)	0.41 (0.27 , 0.62)	<.0001	
Baseline CEA							0.9690
>ULN	67/ 153 (43.8)	7.4 (5.5, 10.2)	84/ 178 (47.2)	1.9 (1.2, 2.9)	0.38 (0.27 , 0.54)	<.0001	
<=ULN	30/ 67 (44.8)	8.5 (6.5, 14.7)	19/ 42 (45.2)	3.0 (1.1, NE)	0.38 (0.21 , 0.70)	0.0013	
Baseline CRP							0.0999
>ULN	30/ 79 (38.0)	5.0 (3.8, 8.3)	37/ 90 (41.1)	2.3 (1.9, 4.3)	0.51 (0.31 , 0.83)	0.0057	
<=ULN	67/ 139 (48.2)	8.4 (7.5, 10.2)	64/ 126 (50.8)	1.9 (1.1, 3.0)	0.34 (0.24 , 0.49)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.1653
Complete resection	52/ 123 (42.3)	10.2 (6.5, 12.0)	59/ 122 (48.4)	1.9 (1.1, 3.0)	0.34 (0.23 , 0.51)	<.0001	
No resection/Partial resection	45/ 97 (46.4)	7.5 (4.7, 8.3)	44/ 99 (44.4)	2.2 (1.4, 4.3)	0.40 (0.25 , 0.62)	<.0001	
Side of tumor							0.7143
Left	34/ 83 (41.0)	7.6 (5.7, 10.0)	33/ 68 (48.5)	2.0 (1.1, 4.0)	0.32 (0.20 , 0.54)	<.0001	
Right	52/ 110 (47.3)	7.5 (4.9, 9.8)	53/ 119 (44.5)	1.9 (1.2, 4.7)	0.44 (0.29 , 0.65)	<.0001	
Both	6/ 11 (54.5)	5.7 (0.1, NE)	12/ 22 (54.5)	1.9 (1.1, 4.3)	0.45 (0.15 , 1.32)	0.1287	
Liver metastases 1							0.1045
Yes	53/ 134 (39.6)	7.5 (4.9, 10.0)	61/ 128 (47.7)	1.4 (1.1, 2.2)	0.27 (0.18 , 0.41)	<.0001	
No	44/ 86 (51.2)	8.3 (6.5, 11.1)	42/ 93 (45.2)	3.8 (1.9, 5.0)	0.48 (0.31 , 0.75)	0.0011	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=5 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	86/ 220 (39.1)	91/ 221 (41.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.4 (7.5, 10.2)	2.0 (1.9, 4.0)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.36 (0.27 , 0.49)	
log-rank p-value	<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.34 (0.25 , 0.47)	
log-rank p-value	<.0001	

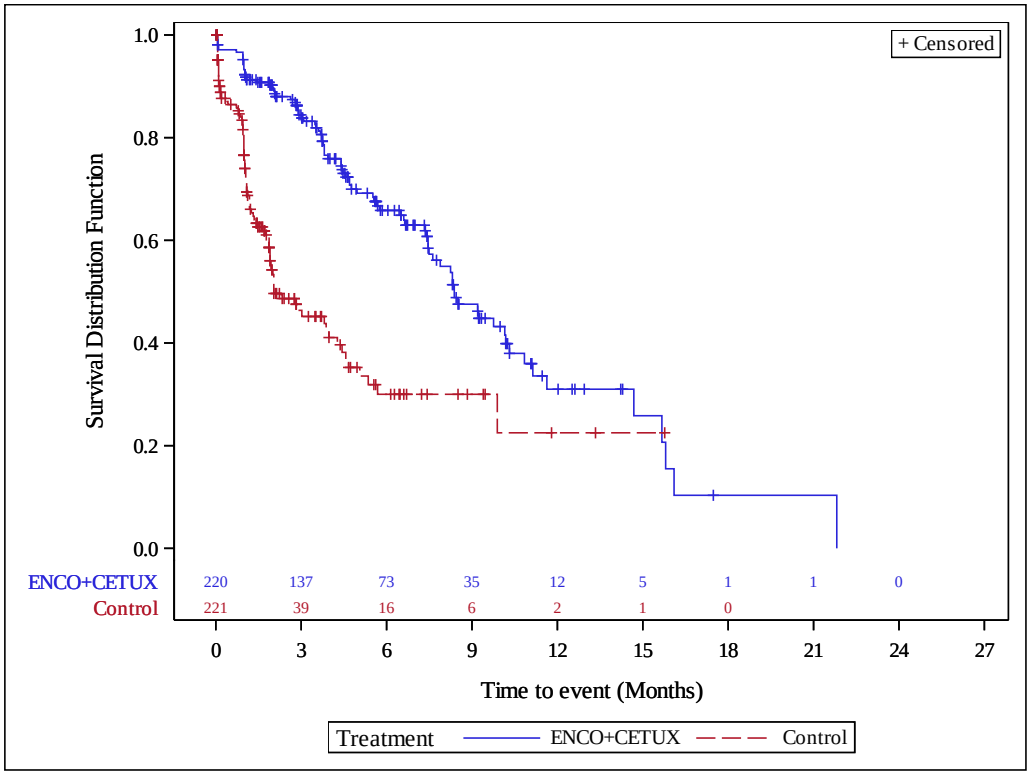
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9084
0	51/ 113 (45.1)	8.4 (7.5, 10.8)	46/ 112 (41.1)	2.8 (1.9, 4.6)	0.34 (0.22 , 0.52)	<.0001	
1	35/ 107 (32.7)	8.3 (6.6, 15.8)	45/ 109 (41.3)	2.0 (1.4, 5.4)	0.37 (0.24 , 0.59)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.3512
Yes	45/ 113 (39.8)	8.2 (5.0, 9.8)	52/ 112 (46.4)	1.7 (1.1, 2.0)	0.32 (0.21 , 0.49)	<.0001	
No	41/ 107 (38.3)	9.2 (7.5, 15.8)	39/ 109 (35.8)	3.9 (2.0, 9.9)	0.40 (0.25 , 0.63)	<.0001	
Cetuximab Source							0.8854
US-licensed	7/ 28 (25.0)	7.5 (6.6, 9.8)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.20 (0.06 , 0.71)	0.0059	
EU-approved	79/ 192 (41.1)	8.4 (7.5, 10.3)	84/ 192 (43.8)	2.0 (1.9, 4.3)	0.37 (0.27 , 0.51)	<.0001	
Region							0.6782
North America	7/ 29 (24.1)	7.5 (6.6, 9.8)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.20 (0.06 , 0.68)	0.0047	
Europe	60/ 144 (41.7)	8.3 (6.6, 11.1)	52/ 125 (41.6)	2.9 (1.9, 5.1)	0.38 (0.26 , 0.57)	<.0001	
Rest of World	19/ 47 (40.4)	9.2 (7.4, 15.8)	32/ 67 (47.8)	1.9 (1.1, 4.4)	0.32 (0.18 , 0.58)	<.0001	
Number of Prior Regimens							0.7573
1	54/ 146 (37.0)	9.2 (7.6, 14.7)	58/ 145 (40.0)	3.8 (1.9, 4.6)	0.36 (0.24 , 0.53)	<.0001	
2+	32/ 74 (43.2)	7.5 (4.8, 9.8)	33/ 76 (43.4)	1.5 (1.1, 2.8)	0.36 (0.21 , 0.60)	<.0001	
Race							0.0658
Caucasian	73/ 183 (39.9)	7.9 (6.6, 10.8)	64/ 172 (37.2)	3.8 (2.0, 4.7)	0.39 (0.28 , 0.56)	<.0001	
Non-Caucasian	10/ 29 (34.5)	9.2 (8.2, NE)	25/ 42 (59.5)	1.1 (0.8, 2.0)	0.25 (0.12 , 0.55)	0.0002	
Age <65 years vs. >=65 years							0.6988
<65 years	52/ 137 (38.0)	8.5 (8.2, 10.2)	59/ 149 (39.6)	2.9 (1.9, 4.6)	0.37 (0.25 , 0.55)	<.0001	
>=65 years	34/ 83 (41.0)	7.6 (6.5, 15.7)	32/ 72 (44.4)	2.0 (1.1, 3.9)	0.34 (0.21 , 0.57)	<.0001	
Gender							0.4922
Male	45/ 114 (39.5)	9.2 (6.5, 11.1)	37/ 94 (39.4)	2.9 (1.9, 5.4)	0.40 (0.25 , 0.64)	<.0001	
Female	41/ 106 (38.7)	8.2 (7.4, 10.8)	54/ 127 (42.5)	2.0 (1.3, 4.0)	0.32 (0.21 , 0.49)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.6821
<=2	50/ 117 (42.7)	9.2 (7.9, 10.8)	48/ 123 (39.0)	2.8 (1.7, 4.3)	0.34 (0.22 , 0.52)	<.0001	
>=3	36/ 103 (35.0)	7.5 (5.6, NE)	43/ 98 (43.9)	2.0 (1.9, 4.7)	0.40 (0.25 , 0.63)	<.0001	
Baseline CEA							0.9072
>ULN	58/ 153 (37.9)	8.2 (6.6, 10.8)	72/ 178 (40.4)	2.0 (1.9, 4.3)	0.37 (0.26 , 0.53)	<.0001	
<=ULN	28/ 67 (41.8)	9.2 (7.5, 14.7)	19/ 42 (45.2)	2.3 (1.7, NE)	0.33 (0.18 , 0.61)	0.0002	
Baseline CRP							0.0136
>ULN	29/ 79 (36.7)	5.0 (3.8, 8.3)	31/ 90 (34.4)	2.9 (1.9, 5.1)	0.58 (0.35 , 0.98)	0.0389	
<=ULN	57/ 139 (41.0)	9.8 (8.2, 11.6)	58/ 126 (46.0)	2.0 (1.2, 4.0)	0.30 (0.20 , 0.44)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.0275
Complete resection	43/ 123 (35.0)	10.8 (8.2, 16.1)	55/ 122 (45.1)	1.9 (1.4, 4.0)	0.29 (0.19 , 0.45)	<.0001	
No resection/Partial resection	43/ 97 (44.3)	7.5 (5.5, 8.5)	36/ 99 (36.4)	3.8 (1.9, 9.9)	0.43 (0.27 , 0.69)	0.0004	
Side of tumor							0.6204
Left	27/ 83 (32.5)	8.2 (7.4, 21.8)	27/ 68 (39.7)	3.9 (1.3, NE)	0.28 (0.16 , 0.50)	<.0001	
Right	48/ 110 (43.6)	8.4 (6.6, 10.2)	49/ 119 (41.2)	2.0 (1.4, 5.4)	0.41 (0.27 , 0.63)	<.0001	
Both	6/ 11 (54.5)	5.7 (0.1, NE)	10/ 22 (45.5)	2.0 (1.1, 4.4)	0.52 (0.17 , 1.57)	0.2340	
Liver metastases 1							0.1540
Yes	46/ 134 (34.3)	7.9 (6.6, 10.3)	52/ 128 (40.6)	1.9 (1.2, 4.3)	0.26 (0.17 , 0.39)	<.0001	
No	40/ 86 (46.5)	9.8 (7.5, 14.7)	39/ 93 (41.9)	3.8 (1.9, 5.7)	0.46 (0.29 , 0.74)	0.0009	

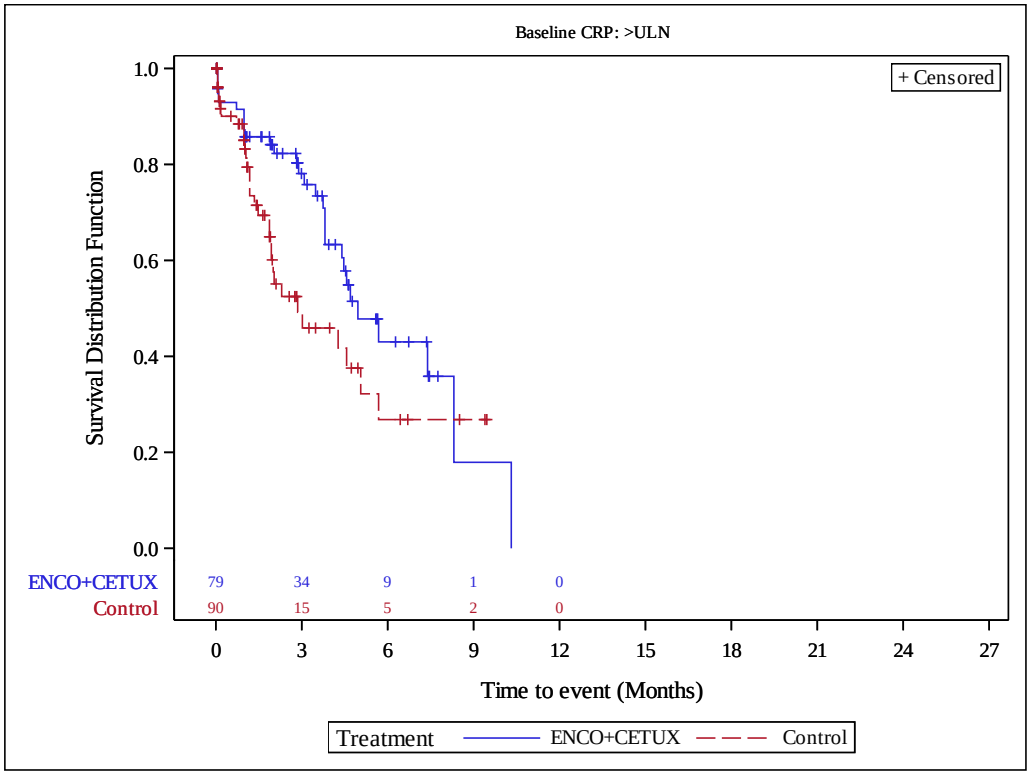
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points
(Full Analysis Set)



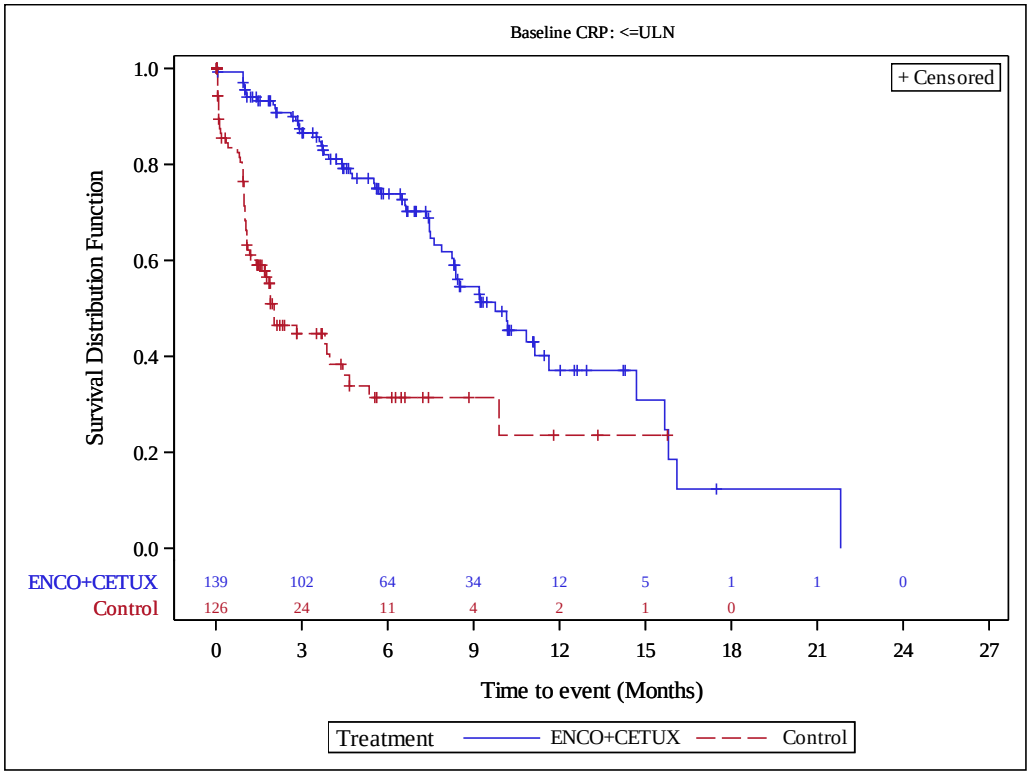
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points
(Full Analysis Set)



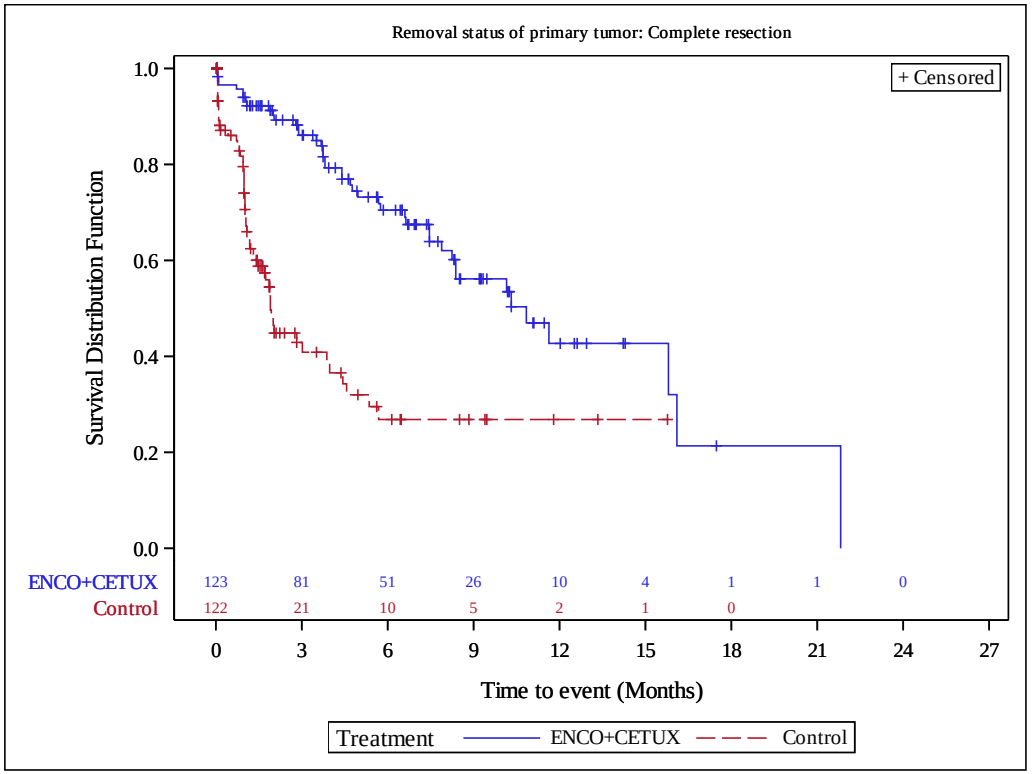
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points
(Full Analysis Set)



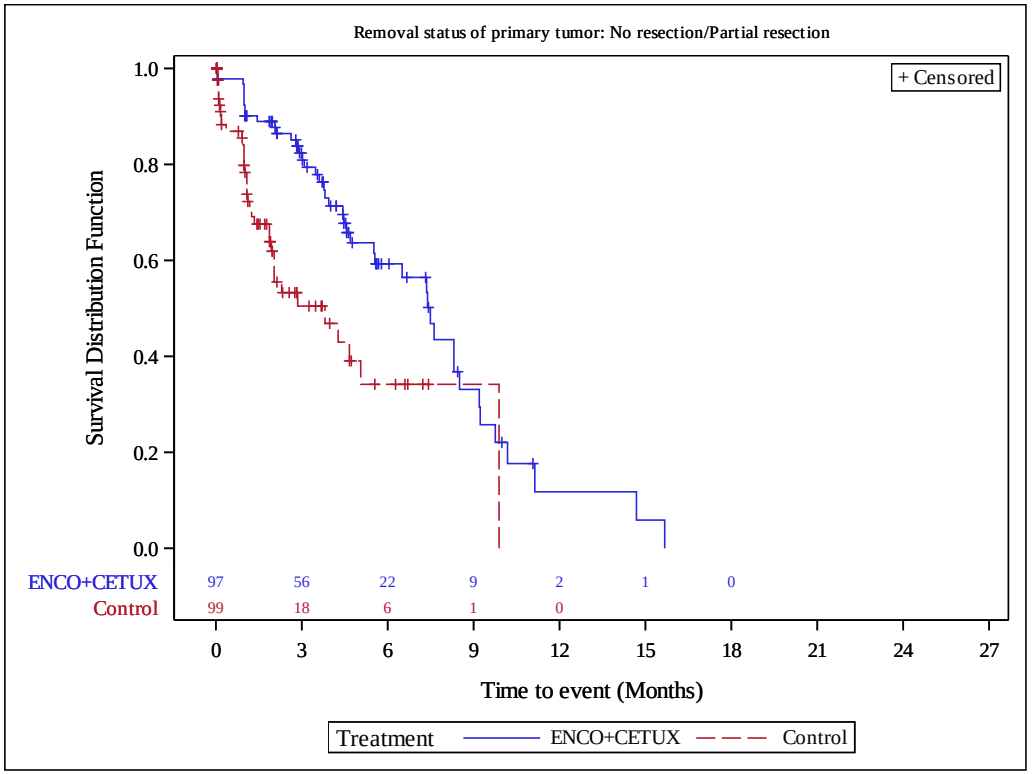
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Total Score by >=8 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

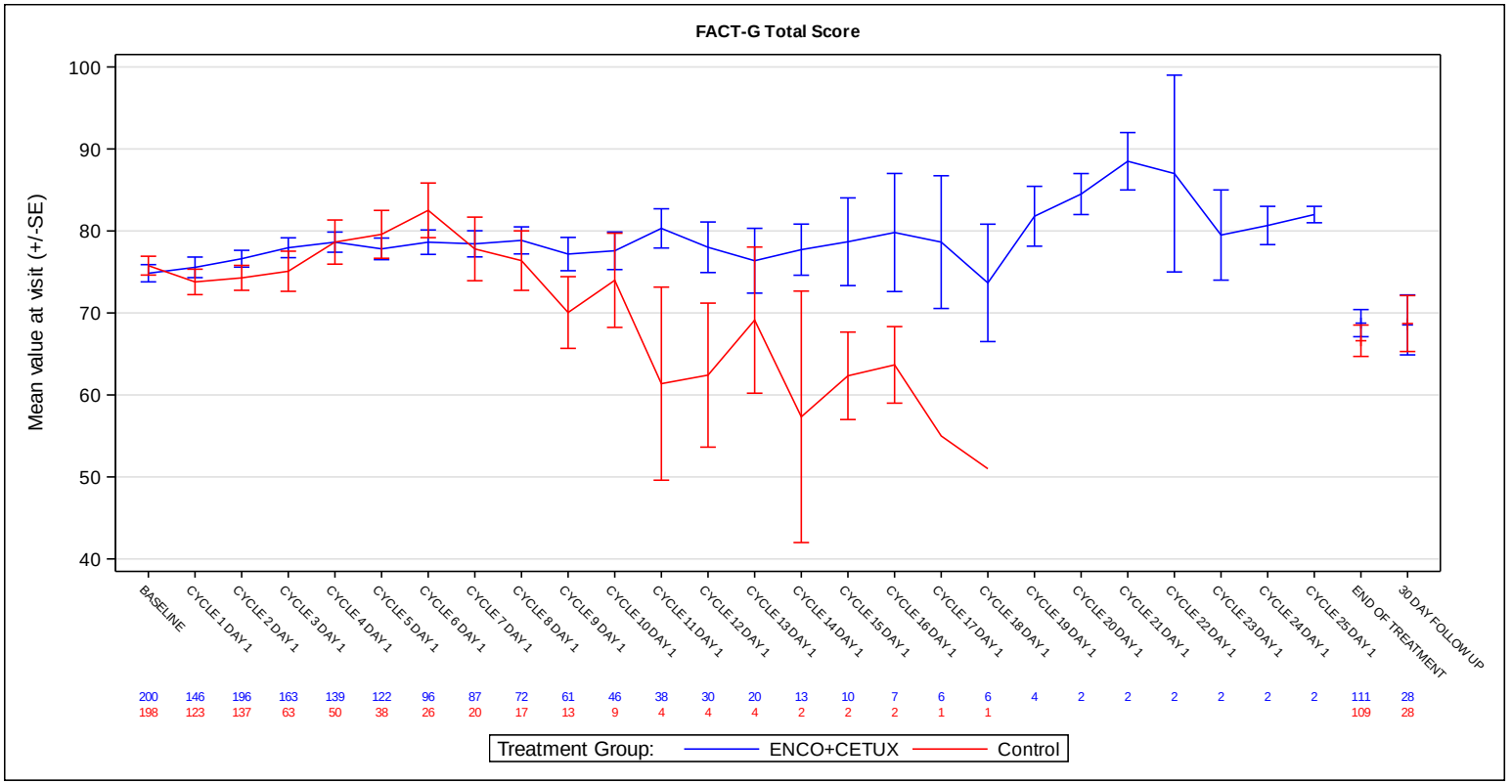
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-G Total Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FACT-G Total Score	BASELINE	200	74.84 (14.86)			198	75.77 (16.13)		
	CYCLE 1 DAY 1	146	75.56 (15.15)	130	-1.01 (10.09)	123	73.78 (17.20)	113	-3.80 (8.89)
	CYCLE 2 DAY 1	196	76.61 (14.35)	179	0.59 (11.88)	137	74.28 (17.78)	127	-2.78 (12.04)
	CYCLE 3 DAY 1	163	77.95 (15.45)	150	1.99 (11.86)	63	75.08 (19.42)	58	-2.69 (12.04)
	CYCLE 4 DAY 1	139	78.63 (14.49)	128	1.90 (11.64)	50	78.64 (19.02)	47	0.25 (14.96)
	CYCLE 5 DAY 1	122	77.81 (14.55)	112	0.81 (11.65)	38	79.59 (18.00)	34	0.51 (10.70)
	CYCLE 6 DAY 1	96	78.63 (14.60)	86	0.58 (12.08)	26	82.51 (16.99)	22	2.86 (13.87)
	CYCLE 7 DAY 1	87	78.43 (14.86)	78	0.49 (11.99)	20	77.81 (17.34)	17	0.95 (14.73)
	CYCLE 8 DAY 1	72	78.85 (13.99)	67	0.39 (10.66)	17	76.38 (14.96)	14	-5.21 (10.74)
	CYCLE 9 DAY 1	61	77.18 (15.86)	58	-3.20 (13.28)	13	70.05 (15.76)	10	-7.87 (7.92)
	CYCLE 10 DAY 1	46	77.58 (15.54)	45	-2.82 (10.97)	9	73.98 (17.23)	8	-8.10 (12.03)
	CYCLE 11 DAY 1	38	80.31 (14.75)	38	-0.37 (11.48)	4	61.38 (23.55)	4	-10.92 (21.90)
	CYCLE 12 DAY 1	30	78.01 (16.89)	30	-2.88 (11.85)	4	62.42 (17.56)	4	-9.88 (12.53)
	CYCLE 13 DAY 1	20	76.37 (17.67)	20	-3.14 (11.35)	4	69.13 (17.82)	4	-3.17 (16.46)
	CYCLE 14 DAY 1	13	77.72 (11.24)	13	-6.09 (5.90)	2	57.33 (21.68)	2	-7.17 (18.62)
	CYCLE 15 DAY 1	10	78.68 (16.91)	10	-2.74 (4.54)	2	62.33 (7.54)	2	-2.17 (32.76)
	CYCLE 16 DAY 1	7	79.81 (19.05)	7	-3.17 (5.20)	2	63.67 (6.60)	2	-0.83 (33.71)
	CYCLE 17 DAY 1	6	78.64 (19.83)	6	-3.31 (6.41)	1	55.00 (-)	1	19.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	73.67 (17.53)	6	-8.28 (5.82)	1	51.00 (-)	1	15.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	81.79 (7.30)	4	-11.71 (5.37)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	84.50 (3.54)	2	-11.00 (9.90)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	88.50 (4.95)	2	-7.00 (11.31)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	87.00 (16.97)	2	-8.50 (23.33)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	79.50 (7.78)	2	-16.00 (1.41)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	80.67 (3.30)	2	-14.83 (9.66)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	82.00 (1.41)	2	-13.50 (7.78)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	111	68.76 (17.43)	104	-7.72 (14.00)	109	66.61 (19.99)	100	-9.75 (16.74)
	30 DAY FOLLOW UP	28	68.54 (19.35)	25	-7.75 (13.07)	28	68.71 (18.06)	27	-10.67 (15.86)
	BASELINE MMRM*	191	75.02 (14.92)			165	76.00 (16.52)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average FACT-G Total Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-G Total Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
FACT-G Total Score	CYCLE 1 DAY 1		0.69 (-0.71, 2.08)		-3.02 (-4.62, -1.42)	3.71 (1.59, 5.83)	0.0007		
	CYCLE 2 DAY 1		0.59 (-0.78, 1.96)		-3.13 (-4.67, -1.59)	3.73 (1.66, 5.79)	0.0004		
	CYCLE 3 DAY 1		0.50 (-0.89, 1.89)		-3.24 (-4.87, -1.61)	3.74 (1.60, 5.88)	0.0007		
	CYCLE 4 DAY 1		0.41 (-1.04, 1.86)		-3.35 (-5.20, -1.50)	3.76 (1.41, 6.11)	0.0018		
	CYCLE 5 DAY 1		0.31 (-1.24, 1.86)		-3.46 (-5.62, -1.30)	3.77 (1.11, 6.43)	0.0056		
	CYCLE 6 DAY 1		0.22 (-1.46, 1.90)		-3.57 (-6.10, -1.04)	3.79 (0.75, 6.82)	0.0147		
	CYCLE 7 DAY 1		0.13 (-1.71, 1.96)		-3.68 (-6.61, -0.75)	3.80 (0.35, 7.26)	0.0313		
	CYCLE 8 DAY 1		0.03 (-1.97, 2.04)		-3.79 (-7.15, -0.43)	3.82 (-0.09, 7.73)	0.0556		
	CYCLE 9 DAY 1		-0.06 (-2.25, 2.13)		-3.90 (-7.70, -0.09)	3.83 (-0.55, 8.22)	0.0861		
	CYCLE 10 DAY 1		-0.15 (-2.54, 2.23)		-4.00 (-8.26, 0.25)	3.85 (-1.03, 8.73)	0.1208		
	CYCLE 11 DAY 1		-0.25 (-2.84, 2.35)		-4.11 (-8.83, 0.60)	3.87 (-1.51, 9.25)	0.1574		
	CYCLE 12 DAY 1		-0.34 (-3.14, 2.46)		-4.22 (-9.40, 0.96)	3.88 (-2.01, 9.77)	0.1944		
	CYCLE 13 DAY 1		-0.43 (-3.46, 2.59)		-4.33 (-9.98, 1.32)	3.90 (-2.51, 10.30)	0.2307		
	CYCLE 14 DAY 1		-0.53 (-3.77, 2.71)		-4.44 (-10.56, 1.68)	3.91 (-3.01, 10.84)	0.2656		
	CYCLE 15 DAY 1		-0.62 (-4.09, 2.85)		-4.55 (-11.15, 2.05)	3.93 (-3.52, 11.38)	0.2986		
	CYCLE 16 DAY 1		-0.71 (-4.41, 2.98)		-4.66 (-11.73, 2.42)	3.94 (-4.04, 11.93)	0.3296		
	CYCLE 17 DAY 1		-0.81 (-4.73, 3.12)		-4.77 (-12.32, 2.79)	3.96 (-4.55, 12.47)	0.3586		
	CYCLE 18 DAY 1		-0.90 (-5.06, 3.25)		-4.88 (-12.91, 3.16)	3.98 (-5.07, 13.02)	0.3856		
	CYCLE 19 DAY 1		-0.99 (-5.38, 3.39)		-4.99 (-13.50, 3.53)	3.99 (-5.59, 13.57)	0.4108		
	CYCLE 20 DAY 1		-1.09 (-5.71, 3.53)		-5.10 (-14.09, 3.90)	4.01 (-6.11, 14.12)	0.4341		
	CYCLE 21 DAY 1		-1.18 (-6.04, 3.67)		-5.20 (-14.69, 4.28)	4.02 (-6.63, 14.67)	0.4558		
	CYCLE 22 DAY 1		-1.27 (-6.37, 3.82)		-5.31 (-15.28, 4.65)	4.04 (-7.15, 15.23)	0.4760		
	CYCLE 23 DAY 1		-1.37 (-6.70, 3.96)		-5.42 (-15.87, 5.03)	4.05 (-7.67, 15.78)	0.4948		
	CYCLE 24 DAY 1		-1.46 (-7.03, 4.11)		-5.53 (-16.46, 5.40)	4.07 (-8.20, 16.34)	0.5123		
	CYCLE 25 DAY 1		-1.56 (-7.36, 4.25)		-5.64 (-17.06, 5.78)	4.09 (-8.72, 16.89)	0.5286		
	CYCLE 26 DAY 1		-1.65 (-7.69, 4.40)		-5.75 (-17.65, 6.15)	4.10 (-9.25, 17.45)	0.5439		
	CYCLE 27 DAY 1		-1.74 (-8.03, 4.54)		-5.86 (-18.25, 6.53)	4.12 (-9.77, 18.01)	0.5582		
	OVERALL	191	-0.09 (-1.67, 1.49)	165	-3.87 (-6.09, -1.64)	3.78 (1.05, 6.50)	0.0068	0.29 (0.09, 0.50)	0.0058

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	110/ 220 (50.0)		107/ 221 (48.4)
Median time to first event (95%-CI) (months)	6.6 (5.6, 8.3)		1.9 (1.2, 2.3)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.45 (0.34 , 0.59)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.42 (0.32 , 0.56)	
log-rank p-value		<.0001	

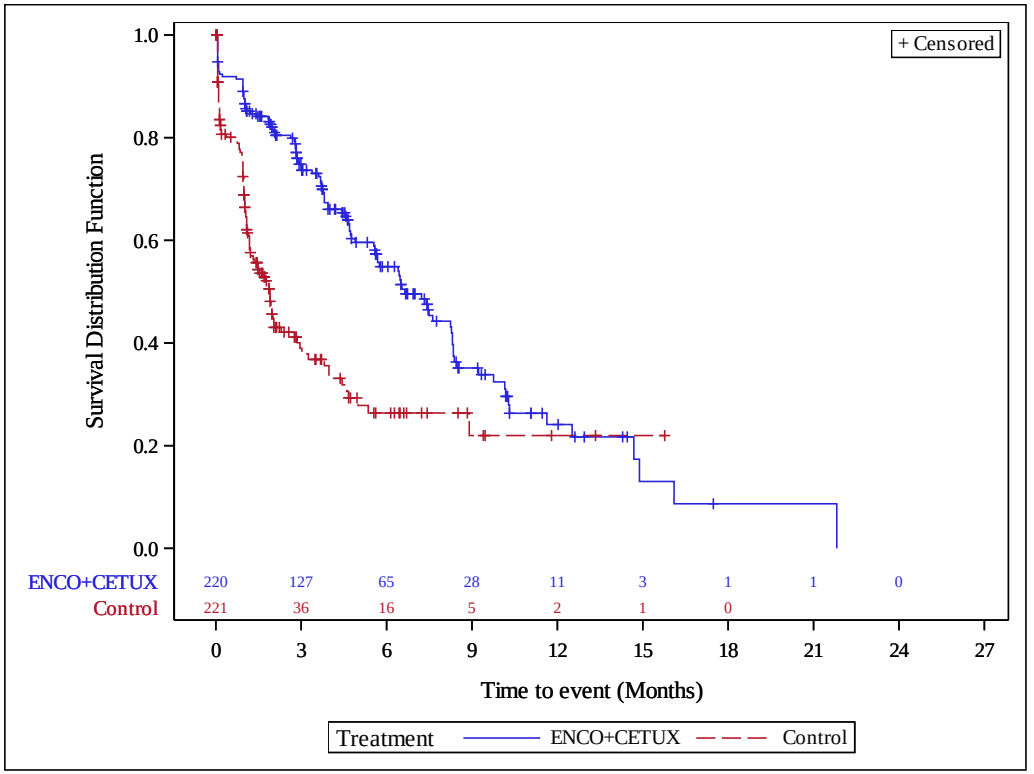
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=3 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.7139
0	59/ 113 (52.2)	7.5 (5.6, 8.4)	51/ 112 (45.5)	1.9 (1.2, 3.0)	0.41 (0.27 , 0.60)	<.0001	
1	51/ 107 (47.7)	6.5 (4.6, 8.3)	56/ 109 (51.4)	1.9 (1.1, 3.3)	0.48 (0.32 , 0.71)	0.0002	
Prior Use of Irinotecan							0.2346
Yes	56/ 113 (49.6)	5.6 (3.9, 8.2)	61/ 112 (54.5)	1.1 (1.0, 1.9)	0.39 (0.27 , 0.58)	<.0001	
No	54/ 107 (50.5)	7.6 (6.4, 8.5)	46/ 109 (42.2)	3.0 (1.9, 4.6)	0.49 (0.33 , 0.74)	0.0006	
Cetuximab Source							0.6868
US-licensed	8/ 28 (28.6)	7.5 (6.6, 9.8)	8/ 29 (27.6)	1.9 (1.0, NE)	0.26 (0.08 , 0.81)	0.0136	
EU-approved	102/ 192 (53.1)	6.5 (4.9, 8.3)	99/ 192 (51.6)	1.9 (1.2, 2.3)	0.46 (0.35 , 0.61)	<.0001	
Region							0.7651
North America	8/ 29 (27.6)	7.5 (6.6, 9.8)	8/ 29 (27.6)	1.9 (1.0, NE)	0.25 (0.08 , 0.79)	0.0109	
Europe	74/ 144 (51.4)	6.4 (4.7, 8.3)	61/ 125 (48.8)	2.0 (1.5, 3.3)	0.47 (0.33 , 0.66)	<.0001	
Rest of World	28/ 47 (59.6)	7.2 (3.7, 8.3)	38/ 67 (56.7)	1.1 (1.0, 2.0)	0.46 (0.28 , 0.76)	0.0020	
Number of Prior Regimens							0.5967
1	72/ 146 (49.3)	7.6 (6.4, 8.4)	69/ 145 (47.6)	2.0 (1.5, 3.8)	0.46 (0.32 , 0.65)	<.0001	
2+	38/ 74 (51.4)	4.9 (3.8, 7.5)	38/ 76 (50.0)	1.2 (0.9, 2.0)	0.42 (0.26 , 0.67)	0.0002	
Race							0.1043
Caucasian	91/ 183 (49.7)	6.5 (4.9, 8.3)	75/ 172 (43.6)	2.0 (1.7, 3.3)	0.48 (0.35 , 0.66)	<.0001	
Non-Caucasian	16/ 29 (55.2)	8.2 (2.9, 8.3)	30/ 42 (71.4)	1.0 (0.1, 1.1)	0.35 (0.19 , 0.65)	0.0006	
Age <65 years vs. >=65 years							0.6257
<65 years	68/ 137 (49.6)	8.2 (4.7, 8.4)	74/ 149 (49.7)	1.9 (1.2, 2.9)	0.43 (0.30 , 0.61)	<.0001	
>=65 years	42/ 83 (50.6)	6.4 (4.8, 7.6)	33/ 72 (45.8)	1.9 (1.1, 3.8)	0.48 (0.30 , 0.76)	0.0017	
Gender							0.2890
Male	57/ 114 (50.0)	6.5 (4.6, 9.8)	42/ 94 (44.7)	2.8 (1.2, 4.6)	0.55 (0.36 , 0.83)	0.0042	
Female	53/ 106 (50.0)	7.2 (5.6, 8.3)	65/ 127 (51.2)	1.5 (1.1, 1.9)	0.37 (0.25 , 0.54)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.1689
<=2	56/ 117 (47.9)	8.3 (6.4, 10.2)	55/ 123 (44.7)	1.9 (1.1, 3.0)	0.37 (0.25 , 0.54)	<.0001	
>=3	54/ 103 (52.4)	5.7 (3.8, 7.2)	52/ 98 (53.1)	1.9 (1.1, 4.0)	0.56 (0.38 , 0.83)	0.0029	
Baseline CEA							0.8044
>ULN	78/ 153 (51.0)	6.4 (4.7, 7.5)	89/ 178 (50.0)	1.7 (1.1, 2.0)	0.45 (0.33 , 0.62)	<.0001	
<=ULN	32/ 67 (47.8)	8.4 (5.6, 10.2)	18/ 42 (42.9)	3.0 (1.3, NE)	0.48 (0.26 , 0.87)	0.0150	
Baseline CRP							0.1272
>ULN	36/ 79 (45.6)	3.8 (2.9, 7.4)	42/ 90 (46.7)	2.0 (1.2, 3.0)	0.57 (0.36 , 0.91)	0.0141	
<=ULN	74/ 139 (53.2)	7.6 (6.4, 8.5)	63/ 126 (50.0)	1.7 (1.1, 3.8)	0.40 (0.28 , 0.57)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.3969
Complete resection	60/ 123 (48.8)	8.2 (5.7, 10.3)	58/ 122 (47.5)	1.7 (1.2, 3.0)	0.43 (0.29 , 0.63)	<.0001	
No resection/Partial resection	50/ 97 (51.5)	6.5 (4.6, 7.6)	49/ 99 (49.5)	2.0 (1.1, 3.3)	0.44 (0.29 , 0.67)	<.0001	
Side of tumor							0.6150
Left	39/ 83 (47.0)	7.2 (4.7, 8.3)	34/ 68 (50.0)	1.9 (1.1, 4.0)	0.38 (0.24 , 0.62)	<.0001	
Right	59/ 110 (53.6)	6.5 (4.6, 8.4)	55/ 119 (46.2)	1.9 (1.2, 3.3)	0.51 (0.35 , 0.75)	0.0004	
Both	6/ 11 (54.5)	5.7 (0.1, NE)	12/ 22 (54.5)	1.1 (0.8, 1.9)	0.48 (0.16 , 1.38)	0.1563	
Liver metastases 1							0.1300
Yes	61/ 134 (45.5)	5.7 (4.6, 8.3)	65/ 128 (50.8)	1.3 (1.1, 1.9)	0.34 (0.23 , 0.49)	<.0001	
No	49/ 86 (57.0)	8.2 (5.7, 9.8)	42/ 93 (45.2)	3.0 (1.9, 5.0)	0.56 (0.36 , 0.86)	0.0069	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	84/ 220 (38.2)		86/ 221 (38.9)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.2 (7.6, 11.3)		2.8 (1.9, 4.7)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.39 (0.29 , 0.54)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.37 (0.27 , 0.52)	
log-rank p-value		<.0001	

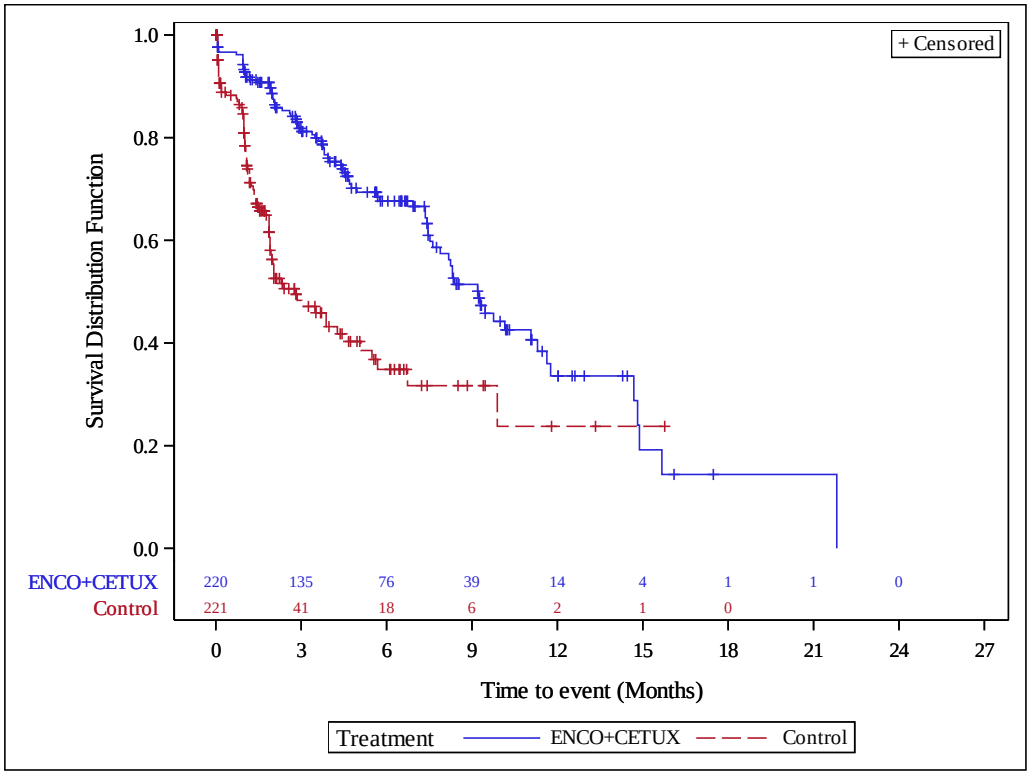
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.6043
0	47/ 113 (41.6)	9.2 (7.9, 14.7)	44/ 112 (39.3)	2.9 (1.9, 4.3)	0.34 (0.22 , 0.53)	<.0001	
1	37/ 107 (34.6)	9.8 (7.4, 11.6)	42/ 109 (38.5)	2.4 (1.9, 6.7)	0.45 (0.28 , 0.70)	0.0004	
Prior Use of Irinotecan							0.3654
Yes	44/ 113 (38.9)	7.9 (4.8, 11.6)	49/ 112 (43.8)	1.9 (1.1, 3.5)	0.36 (0.23 , 0.55)	<.0001	
No	40/ 107 (37.4)	10.2 (8.2, 14.9)	37/ 109 (33.9)	3.9 (2.3, NE)	0.41 (0.26 , 0.66)	0.0001	
Cetuximab Source							0.6227
US-licensed	7/ 28 (25.0)	9.8 (8.2, 9.8)	8/ 29 (27.6)	2.4 (1.0, NE)	0.24 (0.08 , 0.75)	0.0082	
EU-approved	77/ 192 (40.1)	9.2 (7.5, 11.3)	78/ 192 (40.6)	2.8 (1.9, 4.7)	0.41 (0.29 , 0.57)	<.0001	
Region							0.4615
North America	7/ 29 (24.1)	9.8 (8.2, 9.8)	8/ 29 (27.6)	2.4 (1.0, NE)	0.23 (0.07 , 0.73)	0.0066	
Europe	58/ 144 (40.3)	8.3 (7.4, 11.8)	46/ 125 (36.8)	3.0 (1.9, 6.7)	0.43 (0.28 , 0.65)	<.0001	
Rest of World	19/ 47 (40.4)	9.2 (4.8, 14.9)	32/ 67 (47.8)	1.9 (1.1, 3.9)	0.35 (0.19 , 0.63)	0.0003	
Number of Prior Regimens							0.9404
1	53/ 146 (36.3)	9.5 (8.2, 11.8)	57/ 145 (39.3)	3.5 (2.0, 5.5)	0.37 (0.25 , 0.54)	<.0001	
2+	31/ 74 (41.9)	7.5 (4.8, 14.8)	29/ 76 (38.2)	1.7 (1.1, NE)	0.41 (0.24 , 0.71)	0.0010	
Race							0.0534
Caucasian	71/ 183 (38.8)	8.3 (7.5, 11.6)	58/ 172 (33.7)	3.9 (2.0, 5.7)	0.44 (0.30 , 0.63)	<.0001	
Non-Caucasian	11/ 29 (37.9)	9.2 (8.2, NE)	26/ 42 (61.9)	1.1 (0.8, 1.9)	0.28 (0.14 , 0.59)	0.0004	
Age <65 years vs. >=65 years							0.9172
<65 years	50/ 137 (36.5)	9.2 (8.2, 11.3)	57/ 149 (38.3)	2.9 (1.9, 6.7)	0.39 (0.26 , 0.58)	<.0001	
>=65 years	34/ 83 (41.0)	8.2 (7.4, 14.9)	29/ 72 (40.3)	2.0 (1.9, 5.1)	0.38 (0.22 , 0.63)	0.0002	
Gender							0.3933
Male	44/ 114 (38.6)	9.8 (7.5, 11.6)	34/ 94 (36.2)	2.9 (1.9, NE)	0.47 (0.29 , 0.75)	0.0014	
Female	40/ 106 (37.7)	8.3 (7.5, 11.8)	52/ 127 (40.9)	2.4 (1.9, 4.7)	0.33 (0.21 , 0.51)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.6879
<=2	48/ 117 (41.0)	9.8 (8.2, 11.8)	44/ 123 (35.8)	3.0 (1.7, 4.3)	0.38 (0.25 , 0.59)	<.0001	
>=3	36/ 103 (35.0)	7.5 (5.7, NE)	42/ 98 (42.9)	2.0 (1.9, 5.7)	0.40 (0.26 , 0.64)	<.0001	
Baseline CEA							0.8917
>ULN	58/ 153 (37.9)	7.9 (7.4, 11.3)	70/ 178 (39.3)	2.4 (1.9, 4.3)	0.41 (0.28 , 0.58)	<.0001	
<=ULN	26/ 67 (38.8)	9.5 (8.4, 15.7)	16/ 42 (38.1)	4.7 (1.9, NE)	0.34 (0.17 , 0.67)	0.0012	
Baseline CRP							0.0150
>ULN	31/ 79 (39.2)	5.0 (3.8, 8.3)	30/ 90 (33.3)	2.9 (1.9, 5.7)	0.62 (0.37 , 1.04)	0.0686	
<=ULN	53/ 139 (38.1)	11.1 (8.3, 14.8)	54/ 126 (42.9)	2.8 (1.9, 5.5)	0.32 (0.22 , 0.48)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.3235
Complete resection	44/ 123 (35.8)	11.3 (7.5, 14.9)	48/ 122 (39.3)	2.4 (1.9, 5.7)	0.37 (0.24 , 0.56)	<.0001	
No resection/Partial resection	40/ 97 (41.2)	8.3 (6.9, 9.5)	38/ 99 (38.4)	2.9 (1.9, 5.5)	0.40 (0.25 , 0.65)	0.0001	
Side of tumor							0.6046
Left	29/ 83 (34.9)	8.2 (7.5, 11.6)	28/ 68 (41.2)	3.9 (1.3, NE)	0.30 (0.17 , 0.52)	<.0001	
Right	45/ 110 (40.9)	9.5 (7.4, 11.8)	44/ 119 (37.0)	2.3 (1.9, 9.9)	0.44 (0.28 , 0.68)	0.0002	
Both	6/ 11 (54.5)	5.7 (0.1, NE)	9/ 22 (40.9)	2.8 (1.1, NE)	0.73 (0.24 , 2.20)	0.5557	
Liver metastases 1							0.2376
Yes	47/ 134 (35.1)	7.6 (7.4, 11.3)	50/ 128 (39.1)	1.9 (1.3, 4.3)	0.29 (0.19 , 0.45)	<.0001	
No	37/ 86 (43.0)	10.2 (8.2, 14.9)	36/ 93 (38.7)	3.9 (2.0, 9.9)	0.49 (0.30 , 0.79)	0.0027	

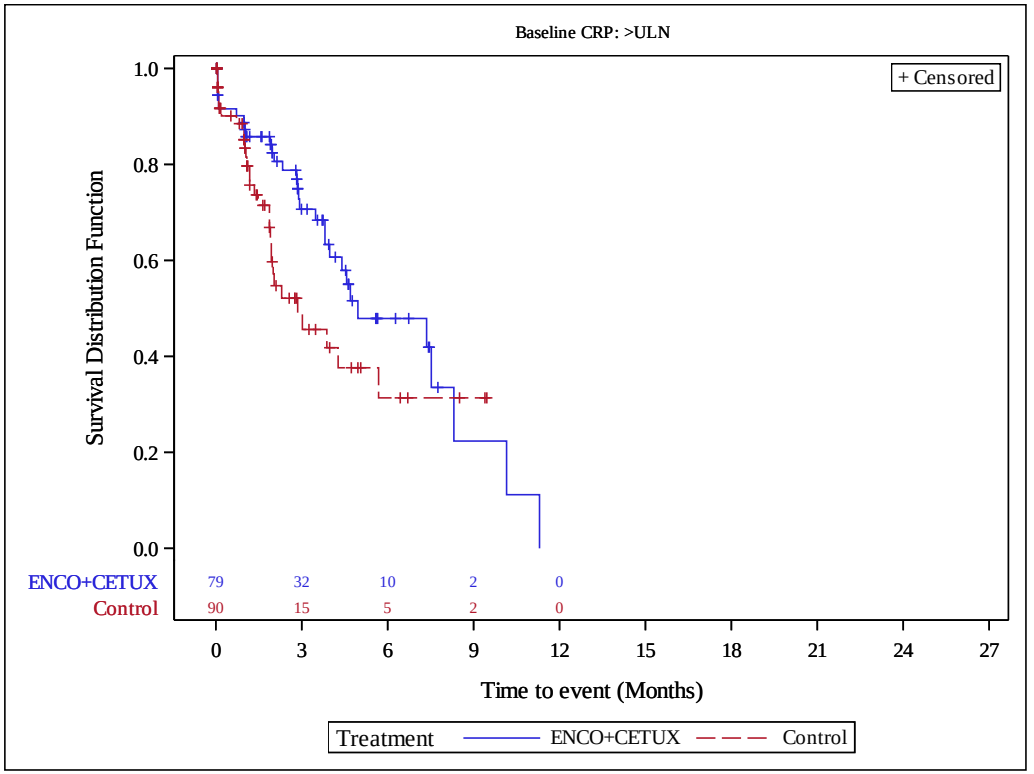
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)



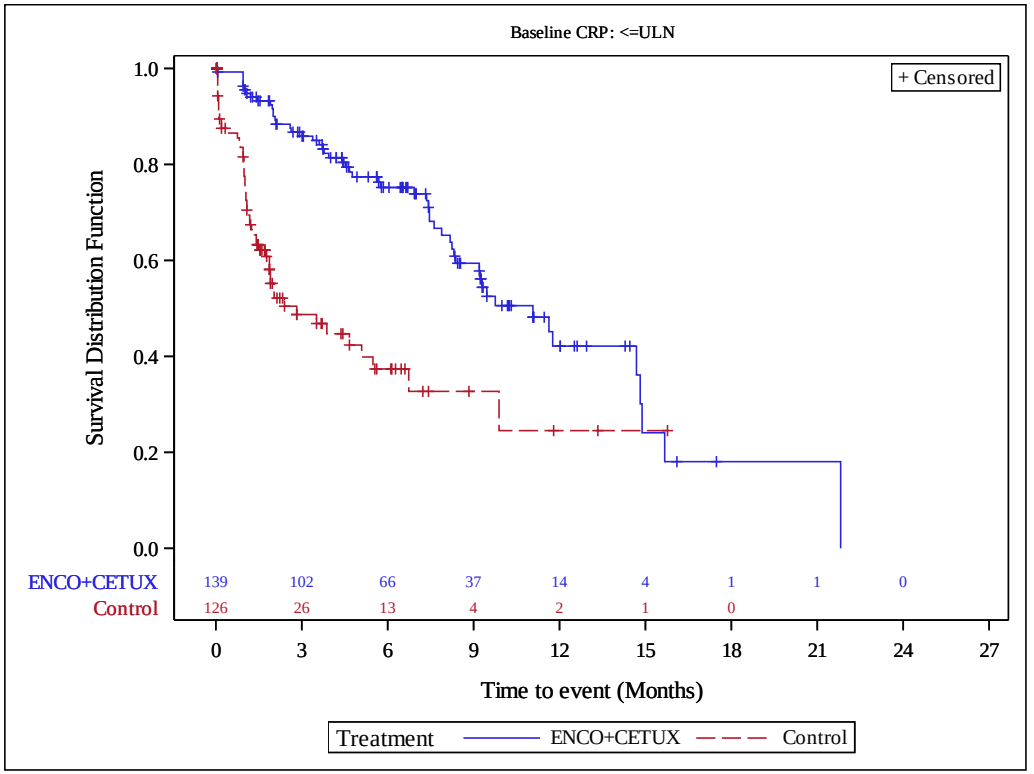
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-G Total Score by >=7 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

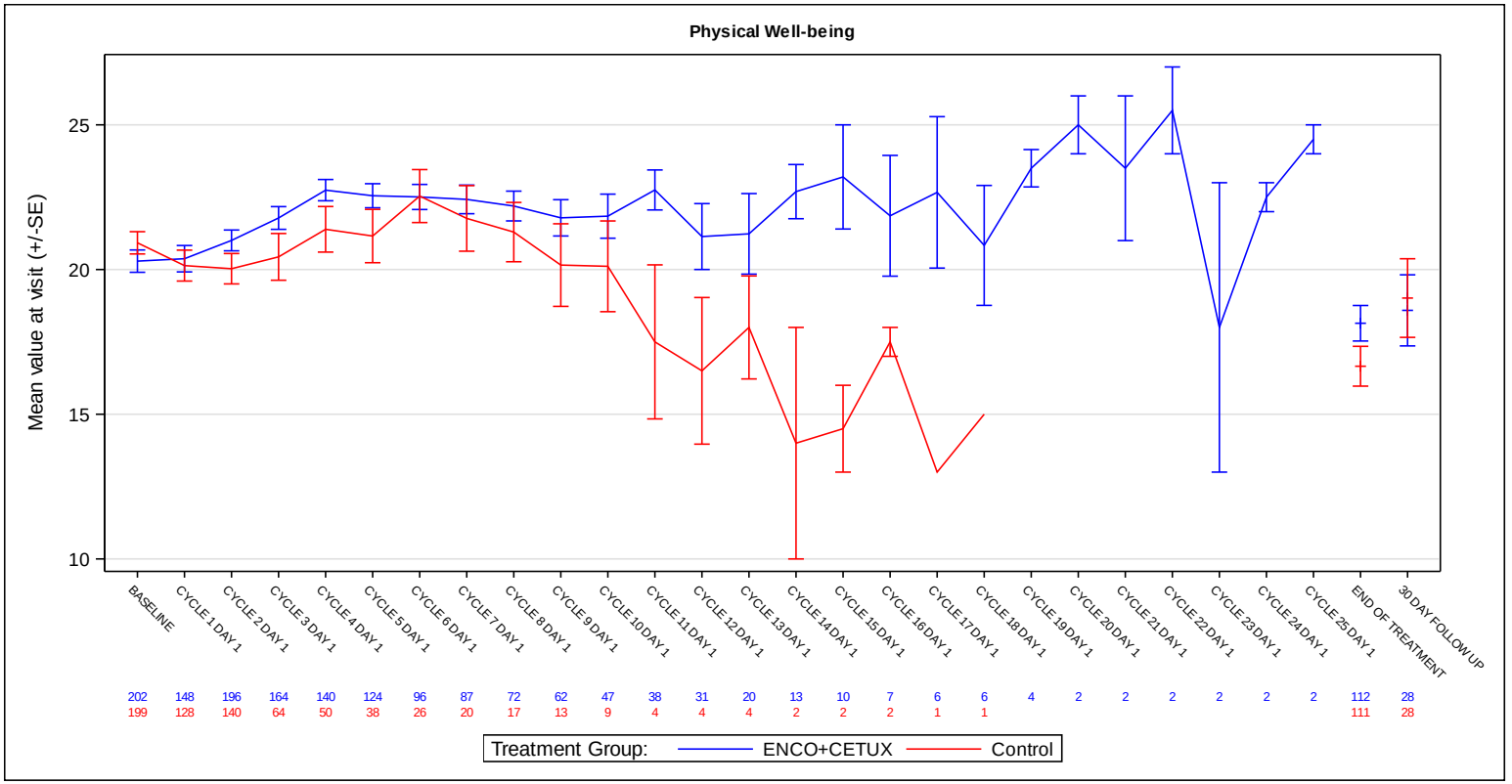
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Well-being	BASELINE	202	20.29 (5.49)			199	20.92 (5.43)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	20.37 (5.54)	132	-0.50 (3.17)	128	20.14 (6.05)	117	-1.05 (3.75)
	CYCLE 2 DAY 1	196	21.01 (5.04)	180	0.37 (4.82)	140	20.03 (6.21)	131	-1.64 (4.75)
	CYCLE 3 DAY 1	164	21.78 (5.03)	152	1.00 (4.89)	64	20.44 (6.46)	58	-1.04 (4.83)
	CYCLE 4 DAY 1	140	22.74 (4.35)	129	1.41 (4.30)	50	21.39 (5.57)	47	-0.02 (5.35)
	CYCLE 5 DAY 1	124	22.55 (4.64)	115	0.99 (4.45)	38	21.16 (5.68)	34	-0.67 (4.71)
	CYCLE 6 DAY 1	96	22.51 (4.25)	88	0.09 (4.98)	26	22.54 (4.67)	22	-0.60 (4.99)
	CYCLE 7 DAY 1	87	22.42 (4.61)	80	0.10 (4.96)	20	21.77 (5.07)	17	-0.17 (4.79)
	CYCLE 8 DAY 1	72	22.19 (4.37)	69	-0.48 (4.84)	17	21.29 (4.22)	14	-2.30 (3.80)
	CYCLE 9 DAY 1	62	21.79 (4.94)	60	-1.10 (4.67)	13	20.15 (5.15)	10	-2.22 (3.87)
	CYCLE 10 DAY 1	47	21.84 (5.22)	46	-1.43 (3.27)	9	20.11 (4.70)	8	-2.02 (3.84)
	CYCLE 11 DAY 1	38	22.75 (4.26)	38	-0.59 (3.59)	4	17.50 (5.32)	4	-1.29 (5.28)
	CYCLE 12 DAY 1	31	21.14 (6.34)	31	-2.39 (4.54)	4	16.50 (5.07)	4	-2.29 (2.50)
	CYCLE 13 DAY 1	20	21.23 (6.22)	20	-2.30 (3.68)	4	18.00 (3.56)	4	-0.79 (4.50)
	CYCLE 14 DAY 1	13	22.69 (3.38)	13	-1.92 (3.55)	2	14.00 (5.66)	2	-3.50 (2.12)
	CYCLE 15 DAY 1	10	23.20 (5.69)	10	-1.00 (2.54)	2	14.50 (2.12)	2	-3.00 (5.66)
	CYCLE 16 DAY 1	7	21.86 (5.52)	7	-1.57 (2.64)	2	17.50 (0.71)	2	0.00 (7.07)
	CYCLE 17 DAY 1	6	22.67 (6.41)	6	-0.50 (1.87)	1	13.00 (-)	1	1.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	20.83 (5.08)	6	-2.33 (2.73)	1	15.00 (-)	1	3.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	23.50 (1.29)	4	-3.00 (1.83)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	25.00 (1.41)	2	-2.00 (2.83)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	23.50 (3.54)	2	-3.50 (4.95)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	25.50 (2.12)	2	-1.50 (3.54)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	18.00 (7.07)	2	-9.00 (5.66)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	22.50 (0.71)	2	-4.50 (2.12)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	24.50 (0.71)	2	-2.50 (0.71)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	112	18.14 (6.50)	105	-2.80 (5.28)	111	16.66 (7.24)	103	-4.40 (6.51)
	30 DAY FOLLOW UP	28	18.59 (6.50)	25	-3.28 (5.79)	28	19.01 (7.19)	27	-3.31 (6.48)
	BASELINE MMRM*	193	20.45 (5.46)			166	20.87 (5.31)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average FACT-C Physical Well-being (PWB) Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Physical Well-being	CYCLE 1 DAY 1		0.51 (-0.03, 1.04)		-1.17 (-1.79, -0.55)	1.68 (0.86, 2.50)	<.0001		
	CYCLE 2 DAY 1		0.46 (-0.05, 0.97)		-1.20 (-1.79, -0.62)	1.66 (0.89, 2.44)	<.0001		
	CYCLE 3 DAY 1		0.41 (-0.09, 0.91)		-1.24 (-1.83, -0.65)	1.65 (0.87, 2.43)	<.0001		
	CYCLE 4 DAY 1		0.36 (-0.14, 0.87)		-1.27 (-1.92, -0.63)	1.64 (0.82, 2.46)	0.0001		
	CYCLE 5 DAY 1		0.32 (-0.20, 0.84)		-1.31 (-2.05, -0.57)	1.62 (0.72, 2.53)	0.0005		
	CYCLE 6 DAY 1		0.27 (-0.28, 0.82)		-1.34 (-2.20, -0.49)	1.61 (0.60, 2.63)	0.0020		
	CYCLE 7 DAY 1		0.22 (-0.37, 0.81)		-1.38 (-2.36, -0.39)	1.60 (0.45, 2.75)	0.0067		
	CYCLE 8 DAY 1		0.17 (-0.46, 0.81)		-1.41 (-2.54, -0.28)	1.59 (0.29, 2.88)	0.0168		
	CYCLE 9 DAY 1		0.13 (-0.56, 0.81)		-1.45 (-2.72, -0.17)	1.57 (0.12, 3.02)	0.0338		
	CYCLE 10 DAY 1		0.08 (-0.67, 0.82)		-1.48 (-2.91, -0.05)	1.56 (-0.05, 3.17)	0.0579		
	CYCLE 11 DAY 1		0.03 (-0.78, 0.84)		-1.52 (-3.10, 0.07)	1.55 (-0.23, 3.33)	0.0879		
	CYCLE 12 DAY 1		-0.02 (-0.89, 0.86)		-1.55 (-3.30, 0.20)	1.53 (-0.42, 3.49)	0.1222		
	CYCLE 13 DAY 1		-0.07 (-1.01, 0.88)		-1.59 (-3.49, 0.32)	1.52 (-0.61, 3.65)	0.1589		
	CYCLE 14 DAY 1		-0.11 (-1.13, 0.90)		-1.62 (-3.69, 0.45)	1.51 (-0.80, 3.81)	0.1968		
	CYCLE 15 DAY 1		-0.16 (-1.25, 0.93)		-1.65 (-3.89, 0.58)	1.49 (-0.99, 3.98)	0.2346		
	CYCLE 16 DAY 1		-0.21 (-1.37, 0.95)		-1.69 (-4.09, 0.71)	1.48 (-1.18, 4.14)	0.2716		
	CYCLE 17 DAY 1		-0.26 (-1.49, 0.98)		-1.72 (-4.29, 0.84)	1.47 (-1.38, 4.31)	0.3072		
	CYCLE 18 DAY 1		-0.30 (-1.61, 1.01)		-1.76 (-4.49, 0.97)	1.45 (-1.57, 4.48)	0.3413		
	CYCLE 19 DAY 1		-0.35 (-1.74, 1.03)		-1.79 (-4.69, 1.10)	1.44 (-1.77, 4.65)	0.3736		
	CYCLE 20 DAY 1		-0.40 (-1.86, 1.06)		-1.83 (-4.89, 1.23)	1.43 (-1.96, 4.82)	0.4041		
	CYCLE 21 DAY 1		-0.45 (-1.99, 1.09)		-1.86 (-5.09, 1.37)	1.42 (-2.16, 4.99)	0.4328		
	CYCLE 22 DAY 1		-0.49 (-2.11, 1.12)		-1.90 (-5.29, 1.50)	1.40 (-2.36, 5.16)	0.4597		
	CYCLE 23 DAY 1		-0.54 (-2.24, 1.15)		-1.93 (-5.50, 1.63)	1.39 (-2.56, 5.34)	0.4850		
	CYCLE 24 DAY 1		-0.59 (-2.36, 1.18)		-1.97 (-5.70, 1.77)	1.38 (-2.75, 5.51)	0.5087		
	CYCLE 25 DAY 1		-0.64 (-2.49, 1.21)		-2.00 (-5.90, 1.90)	1.36 (-2.95, 5.68)	0.5310		
	CYCLE 26 DAY 1		-0.69 (-2.62, 1.25)		-2.04 (-6.10, 2.03)	1.35 (-3.15, 5.85)	0.5518		
	CYCLE 27 DAY 1		-0.73 (-2.74, 1.28)		-2.07 (-6.31, 2.17)	1.34 (-3.35, 6.02)	0.5714		
	OVERALL	193	-0.02 (-0.55, 0.51)	166	-1.64 (-2.40, -0.89)	1.62 (0.70, 2.54)	0.0006	0.37 (0.16, 0.58)	0.0005

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	94/ 220 (42.7)		100/ 221 (45.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.3 (7.2, 10.3)		1.9 (1.6, 2.8)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.41 (0.31 , 0.55)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.39 (0.29 , 0.53)	
log-rank p-value		<.0001	

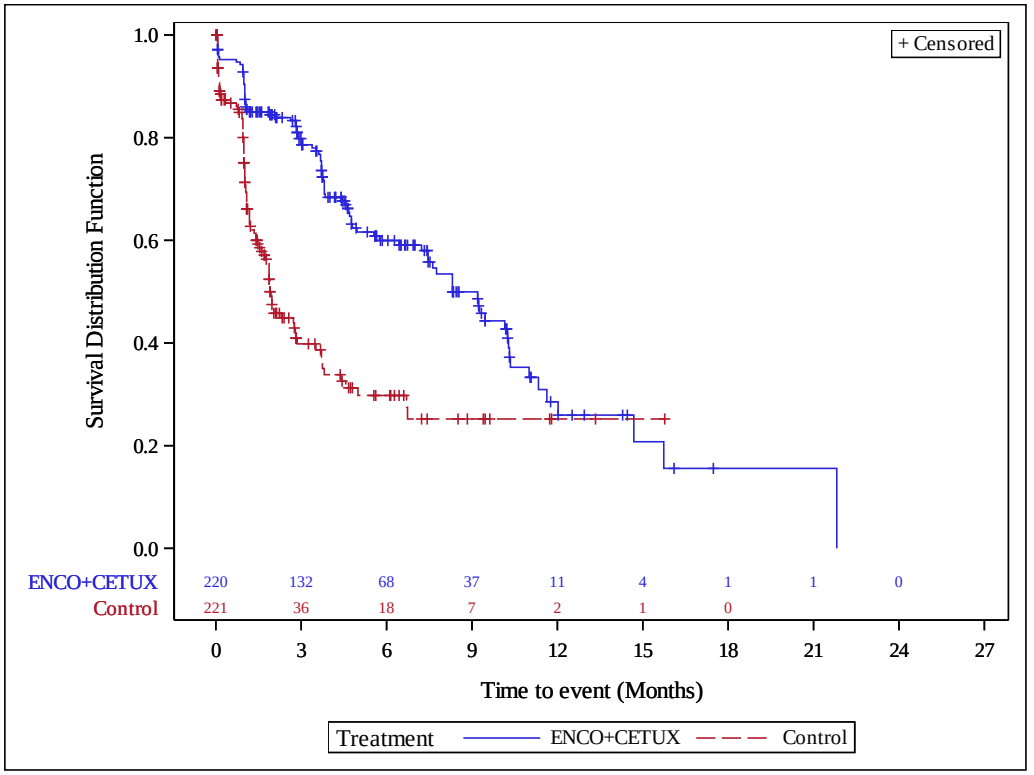
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.4931
0	50/ 113 (44.2)	9.3 (7.5, 11.3)	49/ 112 (43.8)	1.9 (1.6, 2.9)	0.36 (0.23 , 0.54)	<.0001	
1	44/ 107 (41.1)	7.6 (4.6, 10.3)	51/ 109 (46.8)	1.9 (1.2, 4.4)	0.46 (0.30 , 0.69)	0.0002	
Prior Use of Irinotecan							0.0405
Yes	47/ 113 (41.6)	9.2 (4.7, 10.3)	60/ 112 (53.6)	1.4 (1.0, 1.9)	0.31 (0.20 , 0.46)	<.0001	
No	47/ 107 (43.9)	8.3 (7.5, 10.3)	40/ 109 (36.7)	3.7 (1.9, NE)	0.54 (0.35 , 0.83)	0.0043	
Cetuximab Source							0.6814
US-licensed	7/ 28 (25.0)	10.3 (NE , NE)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.35 (0.11 , 1.08)	0.0570	
EU-approved	87/ 192 (45.3)	8.3 (5.7, 10.3)	93/ 192 (48.4)	1.9 (1.6, 2.8)	0.42 (0.31 , 0.56)	<.0001	
Region							0.8880
North America	7/ 29 (24.1)	10.3 (NE , NE)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.34 (0.11 , 1.04)	0.0487	
Europe	65/ 144 (45.1)	8.3 (5.7, 10.3)	61/ 125 (48.8)	1.9 (1.4, 3.5)	0.40 (0.28 , 0.58)	<.0001	
Rest of World	22/ 47 (46.8)	9.2 (3.8, 10.2)	32/ 67 (47.8)	1.9 (1.1, 2.8)	0.43 (0.25 , 0.75)	0.0023	
Number of Prior Regimens							0.1731
1	63/ 146 (43.2)	9.2 (6.4, 10.3)	61/ 145 (42.1)	2.7 (1.9, 4.6)	0.46 (0.32 , 0.66)	<.0001	
2+	31/ 74 (41.9)	8.3 (4.8, 11.3)	39/ 76 (51.3)	1.4 (1.0, 1.9)	0.32 (0.19 , 0.52)	<.0001	
Race							0.1445
Caucasian	78/ 183 (42.6)	8.3 (5.7, 10.3)	70/ 172 (40.7)	2.3 (1.9, 3.7)	0.44 (0.31 , 0.62)	<.0001	
Non-Caucasian	12/ 29 (41.4)	9.2 (3.5, NE)	27/ 42 (64.3)	1.1 (0.8, 2.0)	0.29 (0.14 , 0.59)	0.0003	
Age <65 years vs. >=65 years							0.9088
<65 years	59/ 137 (43.1)	9.2 (7.2, 10.3)	70/ 149 (47.0)	2.0 (1.5, 2.9)	0.39 (0.27 , 0.57)	<.0001	
>=65 years	35/ 83 (42.2)	8.3 (4.8, 15.7)	30/ 72 (41.7)	1.9 (1.1, 5.0)	0.43 (0.26 , 0.72)	0.0010	
Gender							0.9200
Male	49/ 114 (43.0)	8.3 (5.0, 10.3)	44/ 94 (46.8)	2.0 (1.2, 3.7)	0.40 (0.26 , 0.62)	<.0001	
Female	45/ 106 (42.5)	9.2 (5.7, 11.3)	56/ 127 (44.1)	1.9 (1.4, 3.7)	0.40 (0.27 , 0.60)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.6019
<=2	54/ 117 (46.2)	9.2 (7.5, 11.0)	49/ 123 (39.8)	1.9 (1.5, 4.4)	0.43 (0.29 , 0.64)	<.0001	
>=3	40/ 103 (38.8)	7.6 (4.8, 10.3)	51/ 98 (52.0)	1.9 (1.2, 3.5)	0.39 (0.26 , 0.60)	<.0001	
Baseline CEA							0.9747
>ULN	65/ 153 (42.5)	7.5 (4.8, 10.3)	82/ 178 (46.1)	1.9 (1.4, 2.8)	0.41 (0.29 , 0.58)	<.0001	
<=ULN	29/ 67 (43.3)	10.3 (8.3, 14.7)	18/ 42 (42.9)	2.3 (1.1, NE)	0.38 (0.20 , 0.71)	0.0017	
Baseline CRP							0.4024
>ULN	34/ 79 (43.0)	4.8 (3.7, 7.8)	42/ 90 (46.7)	1.9 (1.2, 2.8)	0.45 (0.28 , 0.72)	0.0007	
<=ULN	60/ 139 (43.2)	10.3 (8.3, 11.6)	56/ 126 (44.4)	2.0 (1.5, 3.8)	0.41 (0.28 , 0.60)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.0984
Complete resection	46/ 123 (37.4)	10.3 (7.5, 11.6)	57/ 122 (46.7)	1.7 (1.2, 3.5)	0.34 (0.23 , 0.51)	<.0001	
No resection/Partial resection	48/ 97 (49.5)	7.6 (4.4, 9.5)	43/ 99 (43.4)	2.3 (1.9, 3.7)	0.48 (0.31 , 0.74)	0.0008	
Side of tumor							0.8288
Left	30/ 83 (36.1)	9.2 (7.5, 11.6)	29/ 68 (42.6)	2.8 (1.7, 6.7)	0.37 (0.22 , 0.63)	0.0002	
Right	53/ 110 (48.2)	8.3 (4.4, 10.3)	53/ 119 (44.5)	1.9 (1.2, 2.8)	0.44 (0.30 , 0.66)	<.0001	
Both	5/ 11 (45.5)	5.7 (1.0, NE)	12/ 22 (54.5)	1.9 (0.8, 3.7)	0.30 (0.09 , 0.98)	0.0357	
Liver metastases 1							0.0103
Yes	56/ 134 (41.8)	7.5 (4.8, 10.3)	65/ 128 (50.8)	1.3 (1.1, 1.9)	0.25 (0.17 , 0.37)	<.0001	
No	38/ 86 (44.2)	9.5 (7.8, 12.0)	35/ 93 (37.6)	4.4 (2.0, NE)	0.58 (0.36 , 0.94)	0.0238	

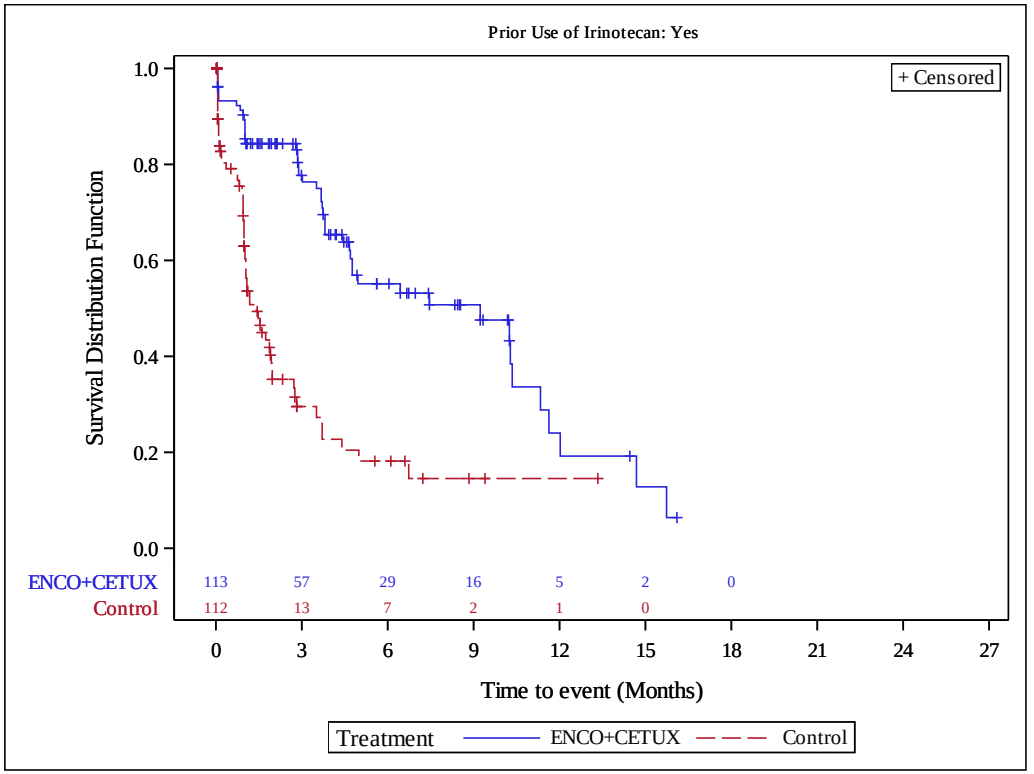
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



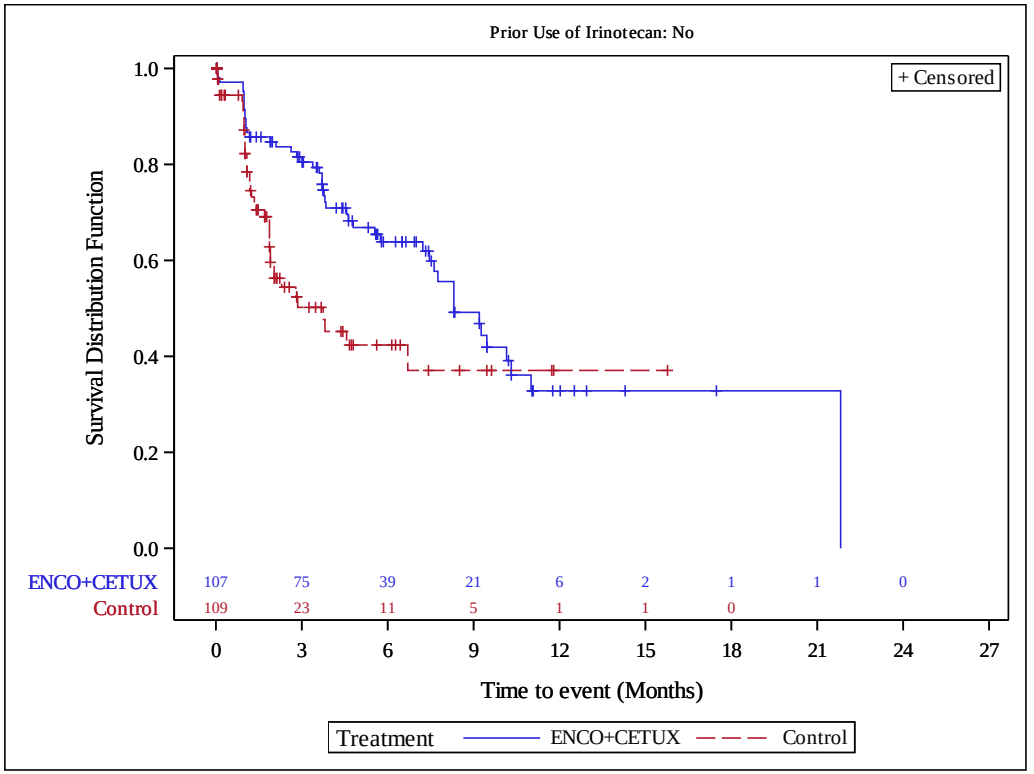
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



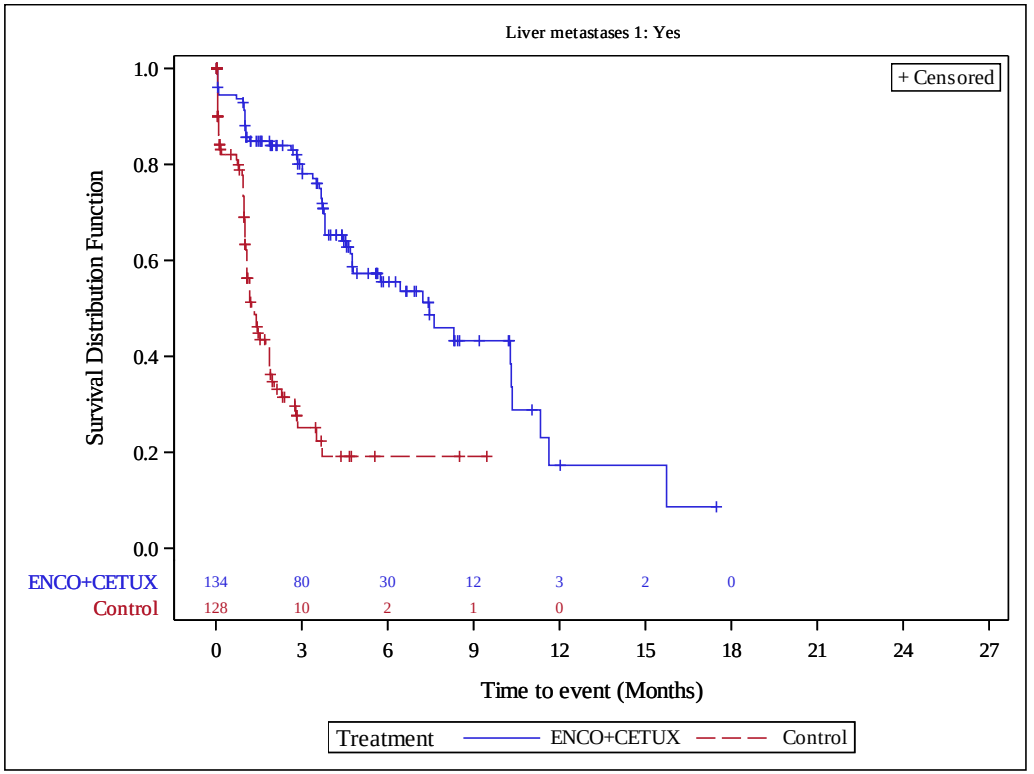
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



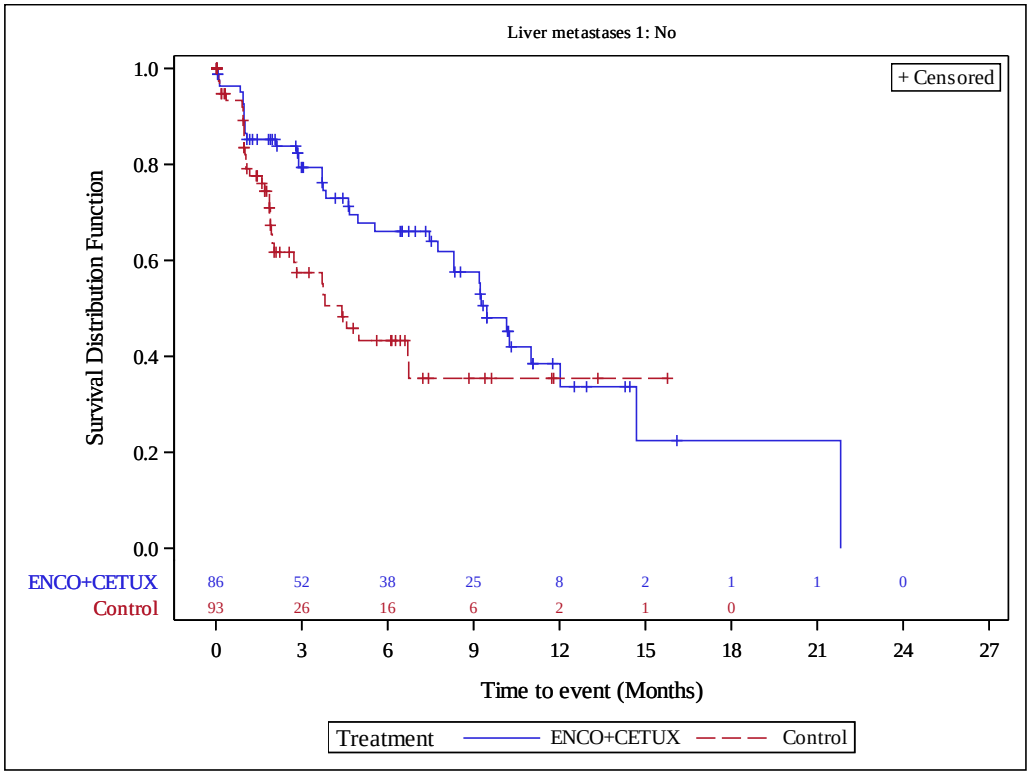
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	80/ 220 (36.4)		86/ 221 (38.9)
Median time to first event (95%-CI) (months)	10.2 (7.8, 11.6)		2.9 (1.9, 4.6)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.39 (0.29 , 0.54)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.37 (0.27 , 0.52)	
log-rank p-value		<.0001	

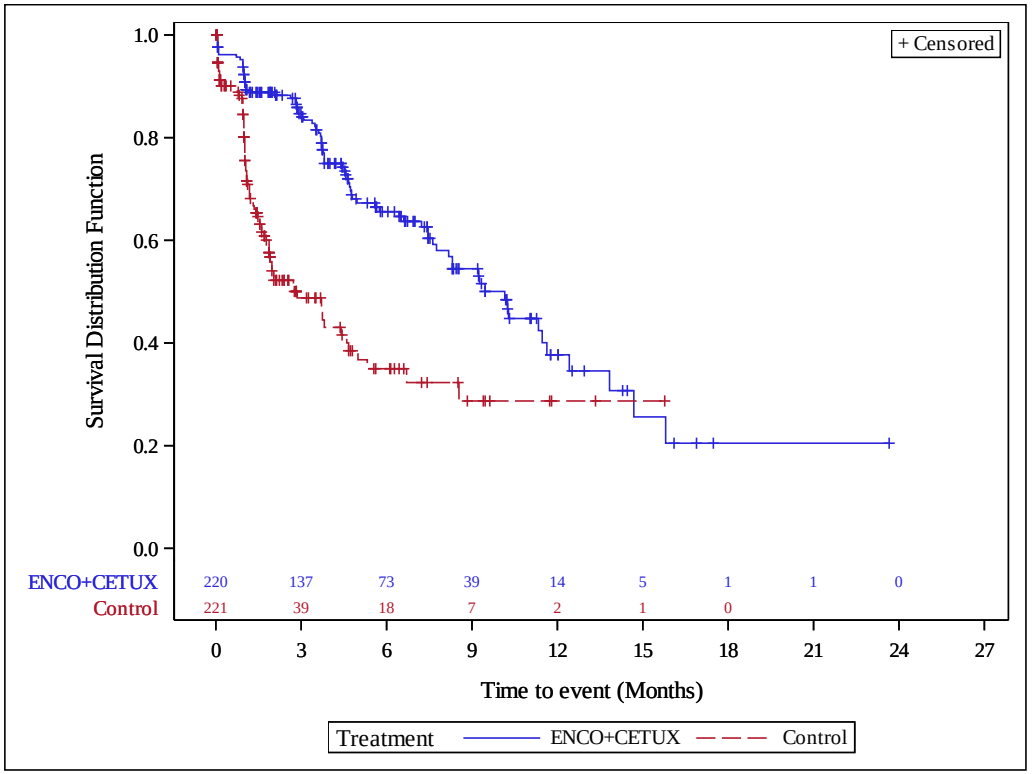
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.3871
0	40/ 113 (35.4)	11.5 (8.2, 14.7)	41/ 112 (36.6)	2.9 (1.7, 4.7)	0.33 (0.21 , 0.52)	<.0001	
1	40/ 107 (37.4)	8.3 (6.4, 10.3)	45/ 109 (41.3)	3.7 (1.4, 6.7)	0.46 (0.29 , 0.71)	0.0004	
Prior Use of Irinotecan							0.1365
Yes	41/ 113 (36.3)	10.3 (4.8, 11.6)	51/ 112 (45.5)	1.7 (1.1, 2.8)	0.33 (0.21 , 0.50)	<.0001	
No	39/ 107 (36.4)	10.2 (7.8, 13.8)	35/ 109 (32.1)	4.7 (2.9, NE)	0.46 (0.29 , 0.74)	0.0011	
Cetuximab Source							0.4734
US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (8.2, NE)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.26 (0.08 , 0.84)	0.0167	
EU-approved	74/ 192 (38.5)	9.5 (7.5, 11.5)	79/ 192 (41.1)	2.8 (1.9, 4.6)	0.41 (0.29 , 0.57)	<.0001	
Region							0.7155
North America	6/ 29 (20.7)	NE (8.2, NE)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.25 (0.08 , 0.81)	0.0139	
Europe	54/ 144 (37.5)	10.3 (7.5, 11.6)	53/ 125 (42.4)	2.9 (1.7, 4.7)	0.39 (0.26 , 0.58)	<.0001	
Rest of World	20/ 47 (42.6)	9.2 (4.6, 15.8)	26/ 67 (38.8)	2.7 (1.5, NE)	0.44 (0.24 , 0.81)	0.0069	
Number of Prior Regimens							0.3009
1	54/ 146 (37.0)	10.3 (7.8, 12.4)	54/ 145 (37.2)	3.7 (2.0, 6.7)	0.42 (0.28 , 0.62)	<.0001	
2+	26/ 74 (35.1)	9.2 (5.0, NE)	32/ 76 (42.1)	1.5 (1.1, 3.7)	0.33 (0.19 , 0.58)	<.0001	
Race							0.2274
Caucasian	66/ 183 (36.1)	10.3 (7.6, 13.8)	61/ 172 (35.5)	3.7 (2.0, 5.3)	0.42 (0.29 , 0.60)	<.0001	
Non-Caucasian	11/ 29 (37.9)	9.3 (5.6, 12.4)	23/ 42 (54.8)	1.6 (0.9, 3.7)	0.28 (0.13 , 0.60)	0.0007	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8202
<65 years	48/ 137 (35.0)	9.3 (7.5, 11.6)	59/ 149 (39.6)	2.8 (1.9, 4.6)	0.38 (0.26 , 0.56)	<.0001	
>=65 years	32/ 83 (38.6)	10.3 (6.6, 15.8)	27/ 72 (37.5)	3.8 (1.4, NE)	0.42 (0.24 , 0.71)	0.0011	
Gender							0.5786
Male	39/ 114 (34.2)	11.5 (6.4, 15.8)	39/ 94 (41.5)	2.8 (1.6, 5.3)	0.37 (0.23 , 0.59)	<.0001	
Female	41/ 106 (38.7)	9.2 (7.5, 11.3)	47/ 127 (37.0)	2.7 (1.9, 5.0)	0.41 (0.26 , 0.63)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.7679
<=2	45/ 117 (38.5)	11.3 (8.2, 13.8)	41/ 123 (33.3)	2.9 (1.7, NE)	0.41 (0.26 , 0.63)	<.0001	
>=3	35/ 103 (34.0)	9.3 (5.6, NE)	45/ 98 (45.9)	2.8 (1.4, 4.6)	0.39 (0.25 , 0.61)	<.0001	
Baseline CEA							0.7397
>ULN	57/ 153 (37.3)	8.3 (5.7, 11.5)	70/ 178 (39.3)	2.8 (1.9, 4.4)	0.41 (0.29 , 0.59)	<.0001	
<=ULN	23/ 67 (34.3)	12.4 (8.3, 14.7)	16/ 42 (38.1)	3.8 (1.3, NE)	0.33 (0.16 , 0.65)	0.0009	
Baseline CRP							0.4171
>ULN	29/ 79 (36.7)	5.0 (3.8, 10.2)	37/ 90 (41.1)	2.0 (1.2, 3.7)	0.46 (0.28 , 0.76)	0.0020	
<=ULN	51/ 139 (36.7)	11.3 (9.2, 13.8)	47/ 126 (37.3)	3.8 (1.9, NE)	0.39 (0.26 , 0.59)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.1241
Complete resection	42/ 123 (34.1)	11.3 (7.8, NE)	52/ 122 (42.6)	1.9 (1.3, 5.0)	0.33 (0.22 , 0.51)	<.0001	
No resection/Partial resection	38/ 97 (39.2)	9.2 (4.7, 12.4)	34/ 99 (34.3)	3.7 (2.0, 6.7)	0.46 (0.28 , 0.75)	0.0017	
Side of tumor							0.8005
Left	24/ 83 (28.9)	9.3 (7.5, NE)	25/ 68 (36.8)	4.6 (1.9, NE)	0.33 (0.19 , 0.60)	0.0001	
Right	46/ 110 (41.8)	10.2 (4.8, 11.5)	45/ 119 (37.8)	2.7 (1.3, 6.7)	0.47 (0.30 , 0.72)	0.0004	
Both	5/ 11 (45.5)	5.7 (1.0, NE)	11/ 22 (50.0)	1.9 (1.1, 3.7)	0.32 (0.10 , 1.07)	0.0532	
Liver metastases 1							0.0523
Yes	47/ 134 (35.1)	7.5 (5.7, 11.3)	54/ 128 (42.2)	1.6 (1.2, 2.9)	0.26 (0.17 , 0.40)	<.0001	
No	33/ 86 (38.4)	11.5 (9.2, 14.7)	32/ 93 (34.4)	5.0 (2.7, NE)	0.52 (0.32 , 0.87)	0.0107	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Physical Well-being (PWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

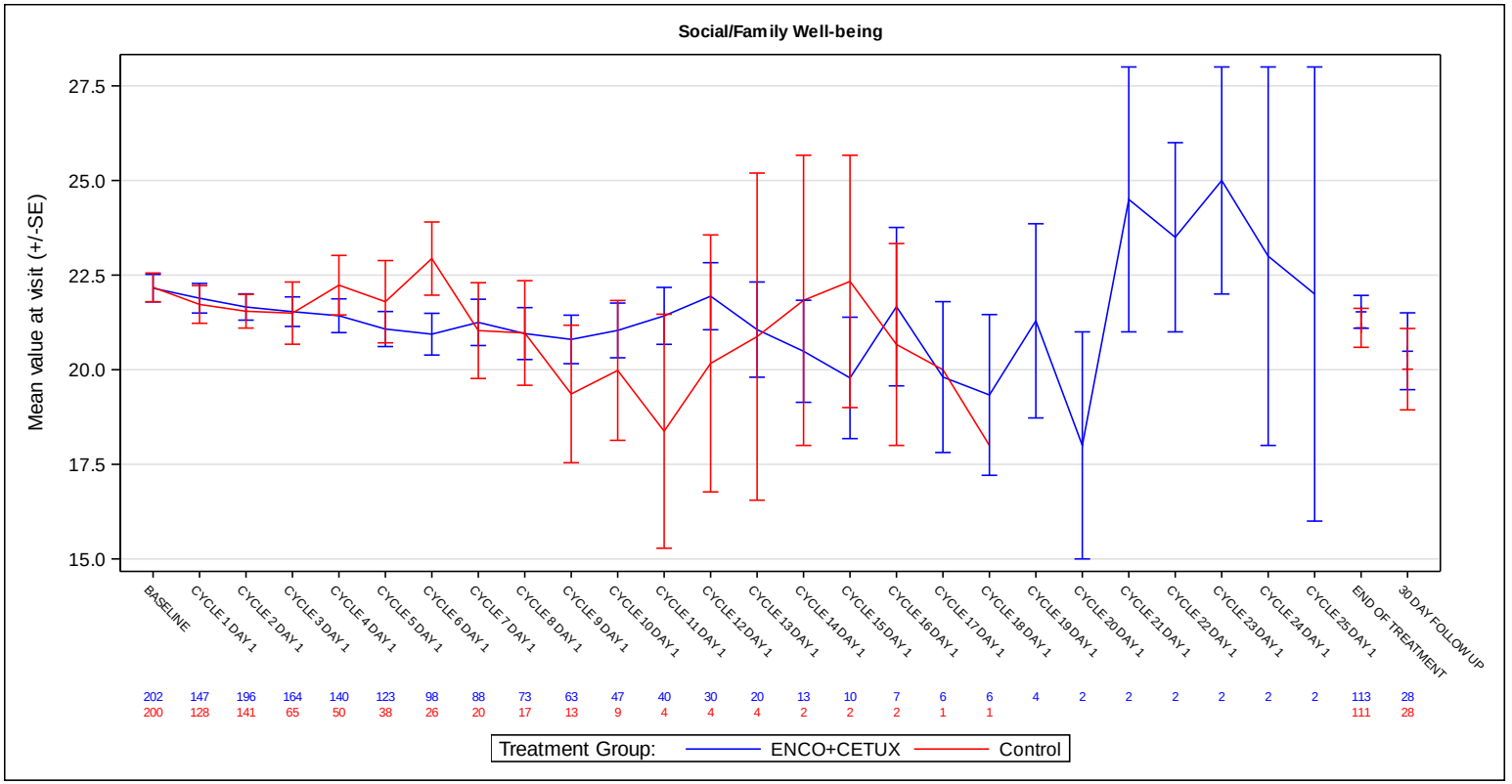
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social/Family Well-being	BASELINE	202	22.15 (5.17)			200	22.18 (5.36)		
	CYCLE 1 DAY 1	147	21.89 (4.74)	132	-0.48 (5.58)	128	21.73 (5.63)	117	-1.27 (3.90)
	CYCLE 2 DAY 1	196	21.66 (4.86)	180	-0.68 (4.78)	141	21.55 (5.28)	132	-0.57 (4.34)
	CYCLE 3 DAY 1	164	21.53 (5.00)	152	-0.49 (4.71)	65	21.50 (6.63)	59	-1.20 (4.82)
	CYCLE 4 DAY 1	140	21.43 (5.28)	129	-0.68 (4.95)	50	22.23 (5.56)	47	-0.58 (6.07)
	CYCLE 5 DAY 1	123	21.07 (5.13)	114	-0.94 (5.15)	38	21.80 (6.70)	34	-0.76 (4.65)
	CYCLE 6 DAY 1	98	20.94 (5.46)	90	-0.74 (5.60)	26	22.94 (4.93)	22	0.73 (5.50)
	CYCLE 7 DAY 1	88	21.25 (5.74)	81	-0.44 (5.48)	20	21.03 (5.66)	17	-1.19 (3.86)
	CYCLE 8 DAY 1	73	20.95 (5.86)	70	-0.49 (6.09)	17	20.97 (5.70)	14	-2.20 (4.51)
	CYCLE 9 DAY 1	63	20.80 (5.08)	61	-0.94 (5.15)	13	19.36 (6.55)	10	-4.05 (5.41)
	CYCLE 10 DAY 1	47	21.04 (4.96)	46	-0.74 (5.23)	9	19.98 (5.54)	8	-4.71 (4.23)
	CYCLE 11 DAY 1	40	21.42 (4.76)	40	-0.84 (5.95)	4	18.38 (6.18)	4	-6.38 (5.22)
	CYCLE 12 DAY 1	30	21.94 (4.85)	30	-0.34 (6.65)	4	20.17 (6.79)	4	-4.58 (5.60)
	CYCLE 13 DAY 1	20	21.06 (5.62)	20	-0.08 (7.13)	4	20.88 (8.64)	4	-3.88 (6.64)
	CYCLE 14 DAY 1	13	20.49 (4.86)	13	-2.09 (2.75)	2	21.83 (5.42)	2	-2.17 (0.24)
	CYCLE 15 DAY 1	10	19.78 (5.07)	10	-1.64 (2.56)	2	22.33 (4.71)	2	-1.67 (0.94)
	CYCLE 16 DAY 1	7	21.67 (5.54)	7	-0.60 (1.28)	2	20.67 (3.77)	2	-3.33 (1.89)
	CYCLE 17 DAY 1	6	19.81 (4.88)	6	-2.47 (2.92)	1	20.00 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	19.33 (5.20)	6	-2.94 (4.28)	1	18.00 (-)	1	-2.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	21.29 (5.13)	4	-3.46 (2.95)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	18.00 (4.24)	2	-7.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	24.50 (4.95)	2	-0.50 (0.71)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	23.50 (3.54)	2	-1.50 (7.78)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	25.00 (4.24)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	23.00 (7.07)	2	-2.00 (2.83)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	22.00 (8.49)	2	-3.00 (4.24)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	21.53 (4.61)	106	-0.88 (4.92)	111	21.11 (5.42)	103	-1.08 (5.14)
	30 DAY FOLLOW UP	28	20.49 (5.37)	25	-1.07 (6.35)	28	20.01 (5.69)	27	-1.48 (5.11)
	BASELINE MMRM*	193	22.04 (5.19)			167	22.32 (5.25)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Social/Family Well-being	CYCLE 1 DAY 1		-0.67 (-1.17, -0.16)		-0.75 (-1.33, -0.16)	0.08 (-0.69, 0.85)	0.8386		
	CYCLE 2 DAY 1		-0.69 (-1.18, -0.20)		-0.92 (-1.48, -0.36)	0.23 (-0.52, 0.97)	0.5502		
	CYCLE 3 DAY 1		-0.71 (-1.20, -0.22)		-1.08 (-1.66, -0.51)	0.37 (-0.38, 1.13)	0.3325		
	CYCLE 4 DAY 1		-0.73 (-1.23, -0.23)		-1.25 (-1.88, -0.62)	0.52 (-0.28, 1.32)	0.2039		
	CYCLE 5 DAY 1		-0.75 (-1.27, -0.23)		-1.42 (-2.13, -0.71)	0.67 (-0.21, 1.55)	0.1374		
	CYCLE 6 DAY 1		-0.77 (-1.32, -0.23)		-1.59 (-2.41, -0.77)	0.81 (-0.17, 1.80)	0.1038		
	CYCLE 7 DAY 1		-0.80 (-1.38, -0.22)		-1.76 (-2.69, -0.82)	0.96 (-0.14, 2.06)	0.0865		
	CYCLE 8 DAY 1		-0.82 (-1.44, -0.20)		-1.93 (-2.99, -0.86)	1.11 (-0.12, 2.34)	0.0772		
	CYCLE 9 DAY 1		-0.84 (-1.51, -0.17)		-2.09 (-3.29, -0.90)	1.25 (-0.11, 2.62)	0.0721		
	CYCLE 10 DAY 1		-0.86 (-1.58, -0.14)		-2.26 (-3.59, -0.93)	1.40 (-0.11, 2.91)	0.0693		
	CYCLE 11 DAY 1		-0.88 (-1.66, -0.11)		-2.43 (-3.90, -0.96)	1.55 (-0.11, 3.21)	0.0678		
	CYCLE 12 DAY 1		-0.90 (-1.73, -0.07)		-2.60 (-4.21, -0.98)	1.69 (-0.12, 3.51)	0.0671		
	CYCLE 13 DAY 1		-0.93 (-1.81, -0.04)		-2.77 (-4.53, -1.01)	1.84 (-0.13, 3.81)	0.0668		
	CYCLE 14 DAY 1		-0.95 (-1.90, 0.00)		-2.93 (-4.84, -1.03)	1.99 (-0.14, 4.12)	0.0669		
	CYCLE 15 DAY 1		-0.97 (-1.98, 0.04)		-3.10 (-5.16, -1.05)	2.14 (-0.15, 4.42)	0.0671		
	CYCLE 16 DAY 1		-0.99 (-2.06, 0.08)		-3.27 (-5.47, -1.07)	2.28 (-0.17, 4.73)	0.0675		
	CYCLE 17 DAY 1		-1.01 (-2.15, 0.13)		-3.44 (-5.79, -1.09)	2.43 (-0.18, 5.04)	0.0679		
	CYCLE 18 DAY 1		-1.03 (-2.24, 0.17)		-3.61 (-6.11, -1.11)	2.58 (-0.20, 5.35)	0.0684		
	CYCLE 19 DAY 1		-1.05 (-2.32, 0.22)		-3.78 (-6.42, -1.13)	2.72 (-0.21, 5.66)	0.0689		
	CYCLE 20 DAY 1		-1.08 (-2.41, 0.26)		-3.94 (-6.74, -1.15)	2.87 (-0.23, 5.97)	0.0694		
	CYCLE 21 DAY 1		-1.10 (-2.50, 0.31)		-4.11 (-7.06, -1.16)	3.02 (-0.25, 6.28)	0.0698		
	CYCLE 22 DAY 1		-1.12 (-2.59, 0.35)		-4.28 (-7.38, -1.18)	3.16 (-0.27, 6.59)	0.0703		
	CYCLE 23 DAY 1		-1.14 (-2.68, 0.40)		-4.45 (-7.70, -1.20)	3.31 (-0.28, 6.90)	0.0708		
	CYCLE 24 DAY 1		-1.16 (-2.77, 0.44)		-4.62 (-8.02, -1.22)	3.46 (-0.30, 7.22)	0.0713		
	CYCLE 25 DAY 1		-1.18 (-2.86, 0.49)		-4.79 (-8.34, -1.23)	3.60 (-0.32, 7.53)	0.0717		
	CYCLE 26 DAY 1		-1.20 (-2.95, 0.54)		-4.95 (-8.66, -1.25)	3.75 (-0.34, 7.84)	0.0721		
	CYCLE 27 DAY 1		-1.23 (-3.04, 0.59)		-5.12 (-8.98, -1.27)	3.90 (-0.36, 8.15)	0.0725		
	OVERALL	193	-0.72 (-1.25, -0.20)	167	-1.42 (-2.15, -0.69)	0.69 (-0.20, 1.59)	0.1294	0.16 (-0.04, 0.37)	0.1228

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	80/ 220 (36.4)	73/ 221 (33.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.6 (8.3, 13.4)	6.1 (2.8, 15.8)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.54 (0.39 , 0.76)	
log-rank p-value	0.0003	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.56 (0.40 , 0.78)	
log-rank p-value	0.0006	

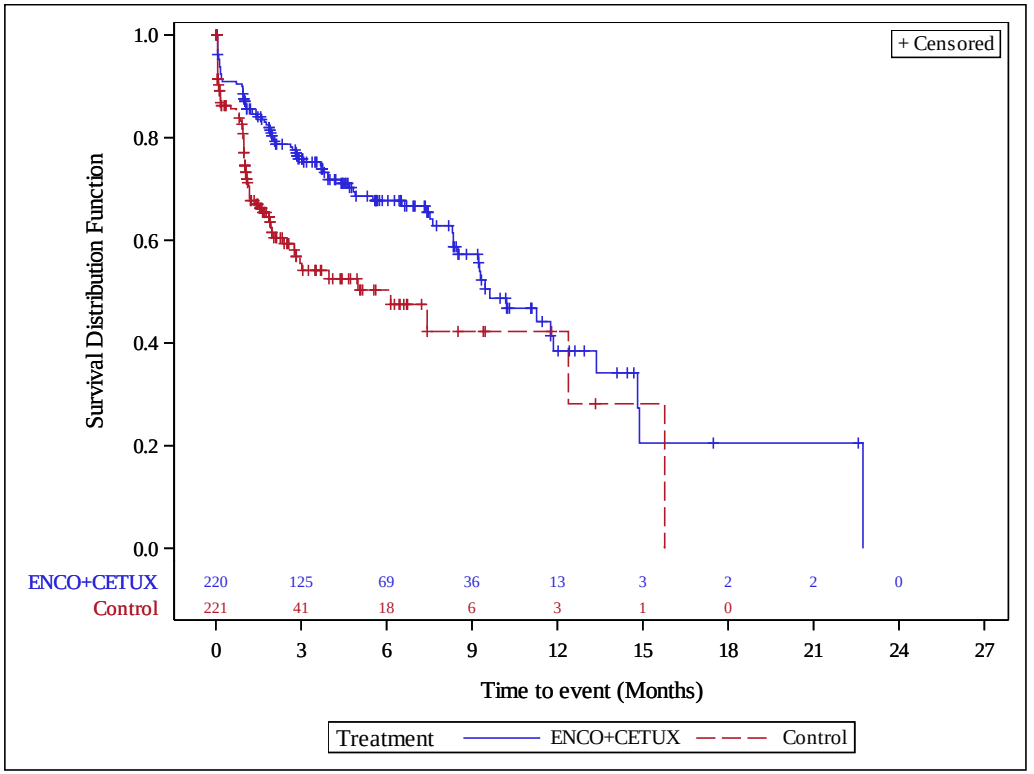
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9646
0	43/ 113 (38.1)	10.2 (8.3, 14.8)	33/ 112 (29.5)	6.1 (2.8, NE)	0.51 (0.32 , 0.84)	0.0066	
1	37/ 107 (34.6)	9.3 (7.4, 14.9)	40/ 109 (36.7)	5.0 (1.9, 15.8)	0.58 (0.37 , 0.92)	0.0176	
Prior Use of Irinotecan							0.6619
Yes	41/ 113 (36.3)	9.3 (4.9, 14.8)	42/ 112 (37.5)	4.0 (1.2, 12.4)	0.53 (0.34 , 0.82)	0.0044	
No	39/ 107 (36.4)	11.8 (8.3, 14.9)	31/ 109 (28.4)	15.8 (3.0, 15.8)	0.57 (0.35 , 0.93)	0.0238	
Cetuximab Source							0.3007
US-licensed	5/ 28 (17.9)	NE (NE , NE)	7/ 29 (24.1)	2.4 (1.0, NE)	0.27 (0.08 , 0.86)	0.0187	
EU-approved	75/ 192 (39.1)	9.5 (8.3, 11.9)	66/ 192 (34.4)	6.1 (2.8, 15.8)	0.58 (0.41 , 0.82)	0.0017	
Region							0.5084
North America	5/ 29 (17.2)	NE (NE , NE)	7/ 29 (24.1)	2.4 (1.0, NE)	0.26 (0.08 , 0.83)	0.0156	
Europe	53/ 144 (36.8)	10.2 (8.3, 14.8)	40/ 125 (32.0)	6.1 (2.8, NE)	0.60 (0.39 , 0.92)	0.0193	
Rest of World	22/ 47 (46.8)	9.2 (4.8, 14.9)	26/ 67 (38.8)	3.0 (1.1, 15.8)	0.57 (0.32 , 1.03)	0.0629	
Number of Prior Regimens							0.9547
1	48/ 146 (32.9)	11.8 (8.5, 14.9)	43/ 145 (29.7)	6.1 (3.0, 15.8)	0.51 (0.33 , 0.79)	0.0021	
2+	32/ 74 (43.2)	9.2 (3.7, 14.8)	30/ 76 (39.5)	1.9 (1.0, 12.4)	0.58 (0.35 , 0.97)	0.0369	
Race							0.7898
Caucasian	66/ 183 (36.1)	10.2 (8.5, 13.4)	58/ 172 (33.7)	5.0 (1.9, 15.8)	0.51 (0.35 , 0.74)	0.0003	
Non-Caucasian	10/ 29 (34.5)	9.2 (5.5, NE)	15/ 42 (35.7)	12.4 (1.5, 12.4)	0.42 (0.18 , 0.96)	0.0365	
Age <65 years vs. >=65 years							0.0857
<65 years	40/ 137 (29.2)	11.3 (8.5, 22.7)	51/ 149 (34.2)	6.1 (1.9, 12.4)	0.42 (0.27 , 0.64)	<.0001	
>=65 years	40/ 83 (48.2)	9.3 (7.4, 11.8)	22/ 72 (30.6)	5.0 (1.5, NE)	0.78 (0.45 , 1.35)	0.3858	
Gender							0.8637
Male	38/ 114 (33.3)	11.9 (9.3, 14.9)	30/ 94 (31.9)	7.4 (2.8, 15.8)	0.58 (0.35 , 0.95)	0.0299	
Female	42/ 106 (39.6)	9.2 (7.5, 10.2)	43/ 127 (33.9)	5.0 (1.9, NE)	0.55 (0.35 , 0.85)	0.0071	
Number of organs involved at baseline							0.6179
<=2	46/ 117 (39.3)	9.6 (8.3, 13.4)	40/ 123 (32.5)	3.0 (1.9, 15.8)	0.49 (0.31 , 0.76)	0.0012	
>=3	34/ 103 (33.0)	9.5 (7.4, NE)	33/ 98 (33.7)	7.4 (2.0, NE)	0.61 (0.37 , 0.99)	0.0445	
Baseline CEA							0.6368
>ULN	58/ 153 (37.9)	8.5 (7.5, 11.8)	63/ 178 (35.4)	3.0 (1.9, 15.8)	0.55 (0.38 , 0.79)	0.0013	
<=ULN	22/ 67 (32.8)	14.8 (9.2, 22.7)	10/ 42 (23.8)	12.4 (7.4, 12.4)	0.69 (0.32 , 1.49)	0.3423	
Baseline CRP							0.2024
>ULN	28/ 79 (35.4)	8.3 (3.7, 11.9)	28/ 90 (31.1)	3.0 (1.9, NE)	0.72 (0.42 , 1.22)	0.2209	
<=ULN	52/ 139 (37.4)	11.3 (9.2, 14.8)	43/ 126 (34.1)	7.4 (2.4, 15.8)	0.49 (0.32 , 0.74)	0.0007	
Removal status of primary tumor							0.1757
Complete resection	44/ 123 (35.8)	11.8 (8.5, 14.9)	45/ 122 (36.9)	3.0 (1.9, 15.8)	0.49 (0.32 , 0.75)	0.0009	
No resection/Partial resection	36/ 97 (37.1)	9.2 (6.5, 11.9)	28/ 99 (28.3)	12.4 (2.8, 12.4)	0.63 (0.38 , 1.06)	0.0809	
Side of tumor							0.3446
Left	25/ 83 (30.1)	9.5 (8.3, 22.7)	23/ 68 (33.8)	15.8 (1.2, 15.8)	0.40 (0.22 , 0.73)	0.0023	
Right	44/ 110 (40.0)	10.2 (8.3, 11.9)	40/ 119 (33.6)	6.1 (2.4, NE)	0.61 (0.39 , 0.96)	0.0320	
Both	6/ 11 (54.5)	5.5 (0.1, NE)	6/ 22 (27.3)	NE (1.0, NE)	0.99 (0.30 , 3.27)	0.9677	
Liver metastases 1							0.5836
Yes	42/ 134 (31.3)	8.5 (7.5, NE)	40/ 128 (31.3)	NE (1.6, NE)	0.53 (0.34 , 0.83)	0.0049	
No	38/ 86 (44.2)	10.2 (8.3, 13.4)	33/ 93 (35.5)	6.1 (2.8, 15.8)	0.58 (0.36 , 0.95)	0.0279	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	61/ 220 (27.7)	50/ 221 (22.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	11.9 (11.1, 22.7)	7.6 (6.1, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.55 (0.37 , 0.82)	
log-rank p-value	0.0025	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.58 (0.39 , 0.87)	
log-rank p-value	0.0075	

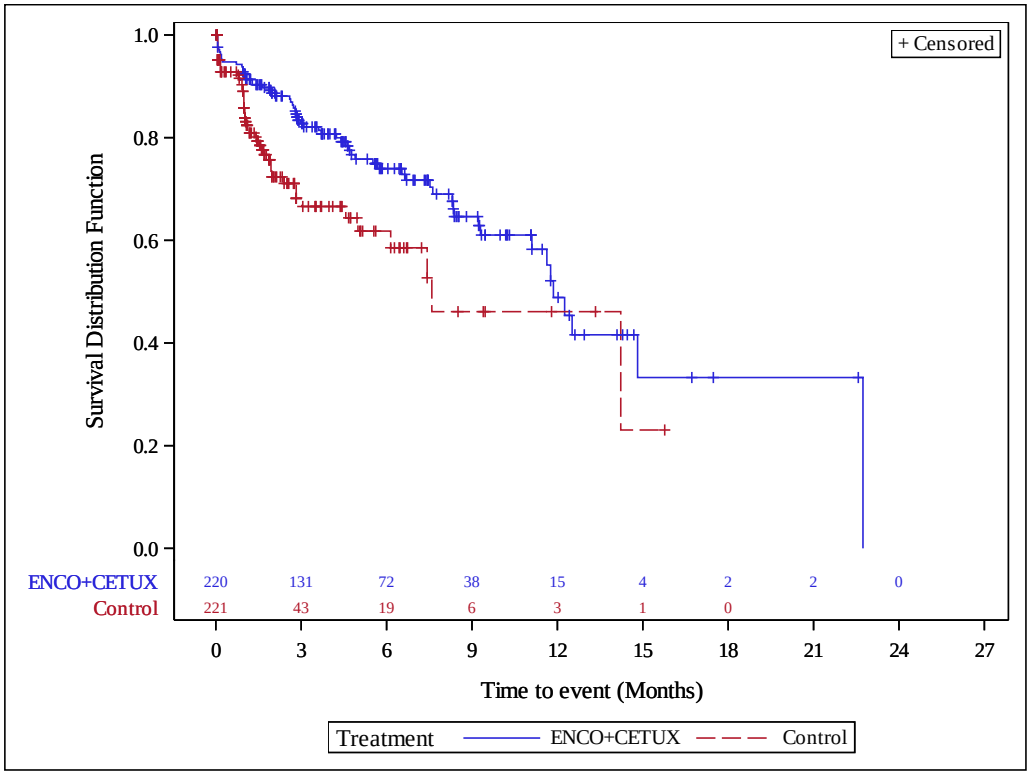
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.7274
0	34/ 113 (30.1)	12.3 (9.2, 22.7)	25/ 112 (22.3)	7.4 (3.0, NE)	0.48 (0.27 , 0.83)	0.0083	
1	27/ 107 (25.2)	11.6 (9.3, NE)	25/ 109 (22.9)	14.2 (5.0, NE)	0.64 (0.37 , 1.11)	0.1117	
Prior Use of Irinotecan							0.7417
Yes	35/ 113 (31.0)	11.1 (7.5, 12.3)	29/ 112 (25.9)	7.4 (5.0, 14.2)	0.59 (0.35 , 0.98)	0.0406	
No	26/ 107 (24.3)	22.7 (11.8, 22.7)	21/ 109 (19.3)	NE (4.6, NE)	0.51 (0.28 , 0.94)	0.0277	
Cetuximab Source							0.3963
US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.0, NE)	0.27 (0.06 , 1.29)	0.0850	
EU-approved	58/ 192 (30.2)	11.9 (9.3, 22.7)	46/ 192 (24.0)	7.6 (5.0, NE)	0.58 (0.39 , 0.87)	0.0085	
Region							0.5853
North America	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.0, NE)	0.27 (0.06 , 1.26)	0.0783	
Europe	42/ 144 (29.2)	12.3 (11.1, 22.7)	27/ 125 (21.6)	7.4 (6.1, NE)	0.63 (0.37 , 1.05)	0.0717	
Rest of World	16/ 47 (34.0)	11.9 (6.7, NE)	19/ 67 (28.4)	14.2 (2.8, NE)	0.51 (0.26 , 1.02)	0.0545	
Number of Prior Regimens							0.7195
1	35/ 146 (24.0)	12.3 (11.6, 22.7)	29/ 145 (20.0)	7.6 (5.0, NE)	0.49 (0.29 , 0.82)	0.0064	
2+	26/ 74 (35.1)	11.1 (4.8, 14.8)	21/ 76 (27.6)	7.4 (1.6, 14.2)	0.64 (0.35 , 1.15)	0.1359	
Race							0.3567
Caucasian	51/ 183 (27.9)	12.3 (11.6, 22.7)	37/ 172 (21.5)	7.4 (5.0, NE)	0.56 (0.36 , 0.88)	0.0108	
Non-Caucasian	7/ 29 (24.1)	NE (6.7, NE)	13/ 42 (31.0)	14.2 (1.5, 14.2)	0.37 (0.14 , 0.98)	0.0388	
Age <65 years vs. >=65 years							0.3864
<65 years	31/ 137 (22.6)	12.3 (11.1, 22.7)	33/ 149 (22.1)	7.4 (6.1, NE)	0.46 (0.28 , 0.77)	0.0026	
>=65 years	30/ 83 (36.1)	11.8 (7.5, 14.8)	17/ 72 (23.6)	NE (2.8, NE)	0.68 (0.37 , 1.26)	0.2243	
Gender							0.3339
Male	29/ 114 (25.4)	12.3 (11.6, 22.7)	24/ 94 (25.5)	7.4 (3.0, NE)	0.49 (0.28 , 0.86)	0.0115	
Female	32/ 106 (30.2)	11.8 (7.6, NE)	26/ 127 (20.5)	7.6 (5.0, 14.2)	0.61 (0.36 , 1.05)	0.0712	
Number of organs involved at baseline							0.4215
<=2	37/ 117 (31.6)	11.8 (9.2, 22.7)	30/ 123 (24.4)	6.1 (2.8, NE)	0.46 (0.28 , 0.76)	0.0021	
>=3	24/ 103 (23.3)	12.5 (7.6, NE)	20/ 98 (20.4)	7.6 (7.4, NE)	0.69 (0.38 , 1.27)	0.2303	
Baseline CEA							0.6420
>ULN	43/ 153 (28.1)	11.8 (8.3, 12.5)	42/ 178 (23.6)	7.6 (4.6, NE)	0.55 (0.35 , 0.86)	0.0080	
<=ULN	18/ 67 (26.9)	14.8 (9.3, 22.7)	8/ 42 (19.0)	14.2 (7.4, 14.2)	0.62 (0.26 , 1.48)	0.2819	
Baseline CRP							0.0087
>ULN	23/ 79 (29.1)	8.3 (4.6, 11.9)	14/ 90 (15.6)	NE (4.6, NE)	1.21 (0.62 , 2.38)	0.5771	
<=ULN	38/ 139 (27.3)	12.5 (11.1, 22.7)	34/ 126 (27.0)	7.4 (2.8, NE)	0.39 (0.24 , 0.63)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.0266
Complete resection	33/ 123 (26.8)	12.5 (11.6, 22.7)	35/ 122 (28.7)	5.0 (2.8, NE)	0.43 (0.26 , 0.71)	0.0006	
No resection/Partial resection	28/ 97 (28.9)	9.3 (6.7, 14.8)	15/ 99 (15.2)	14.2 (6.1, 14.2)	0.81 (0.42 , 1.56)	0.5384	
Side of tumor							0.4140
Left	19/ 83 (22.9)	22.7 (9.2, 22.7)	17/ 68 (25.0)	7.6 (4.6, NE)	0.41 (0.20 , 0.82)	0.0103	
Right	34/ 110 (30.9)	11.8 (8.4, 14.8)	26/ 119 (21.8)	7.4 (5.0, 14.2)	0.63 (0.37 , 1.07)	0.0859	
Both	4/ 11 (36.4)	NE (1.0, NE)	4/ 22 (18.2)	NE (1.0, NE)	1.06 (0.26 , 4.30)	0.9378	
Liver metastases 1							0.3944
Yes	34/ 134 (25.4)	11.6 (7.6, NE)	22/ 128 (17.2)	NE (NE , NE)	0.64 (0.37 , 1.14)	0.1296	
No	27/ 86 (31.4)	12.3 (11.1, 22.7)	28/ 93 (30.1)	7.4 (4.6, NE)	0.47 (0.27 , 0.82)	0.0064	

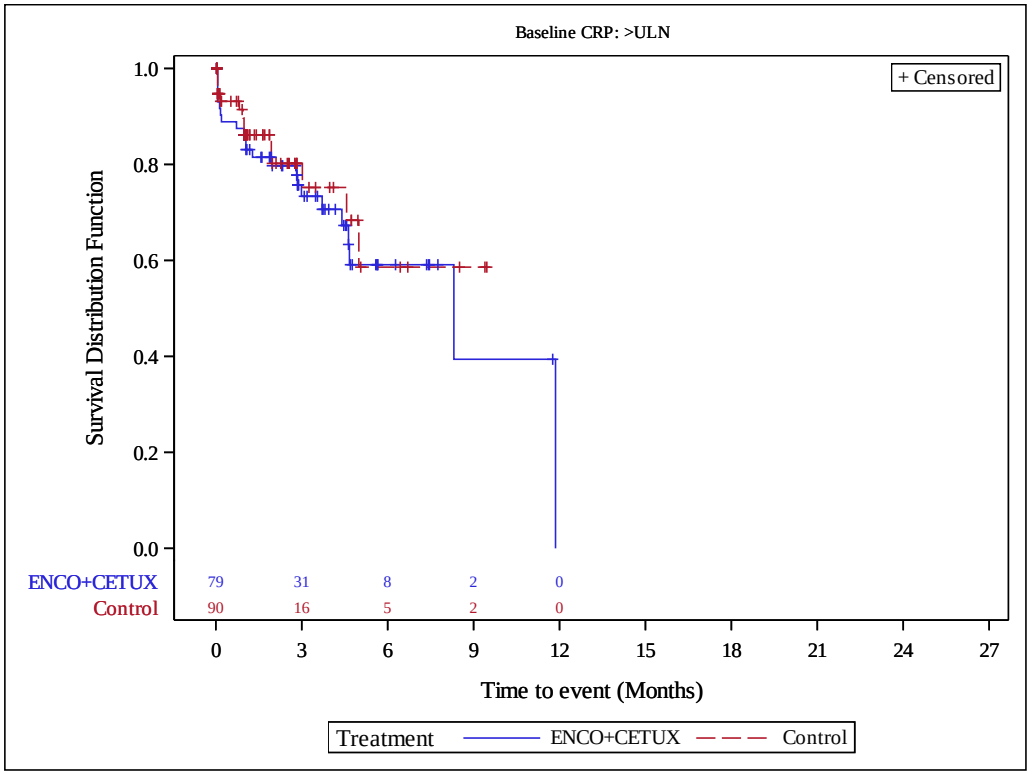
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



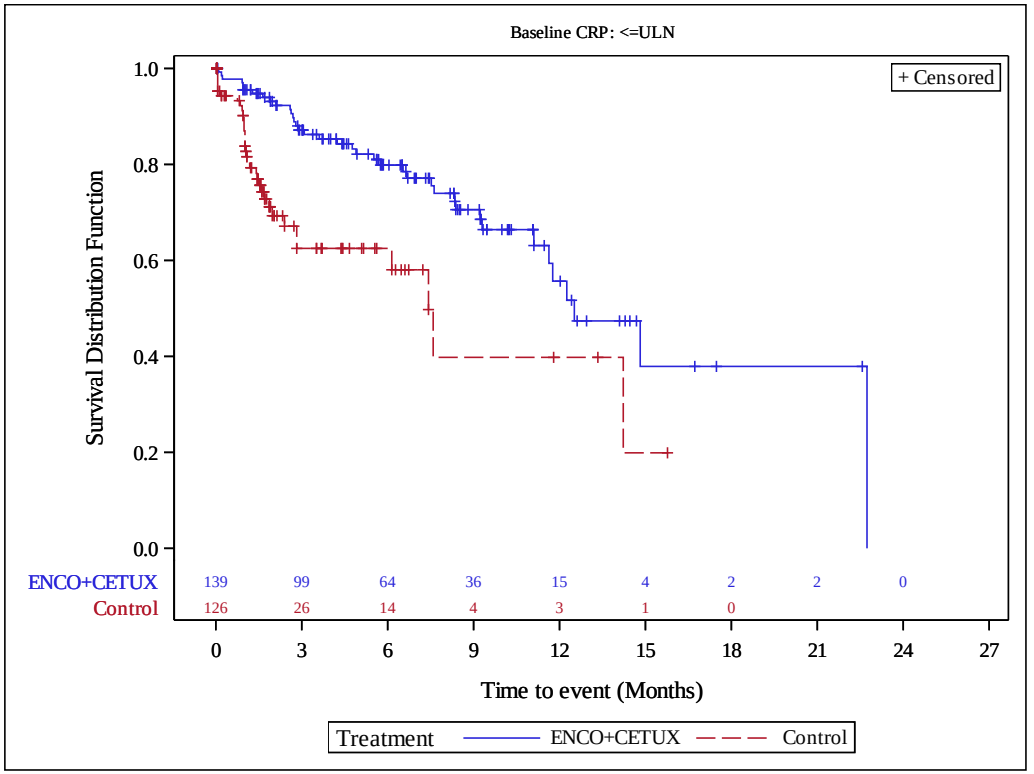
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



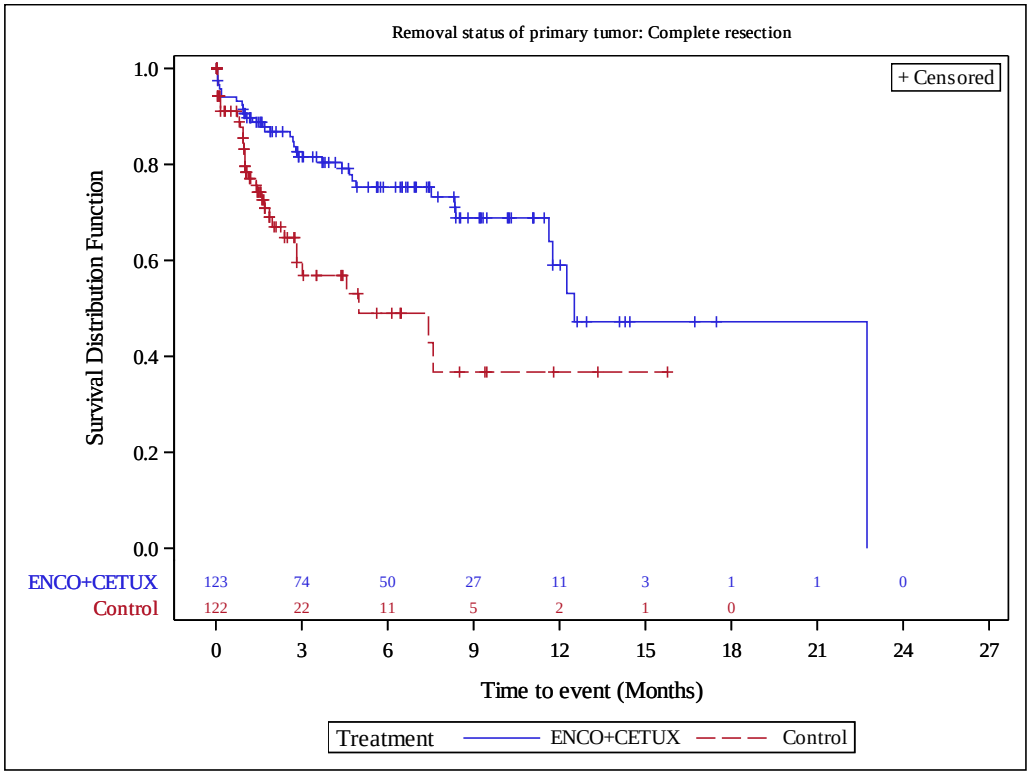
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



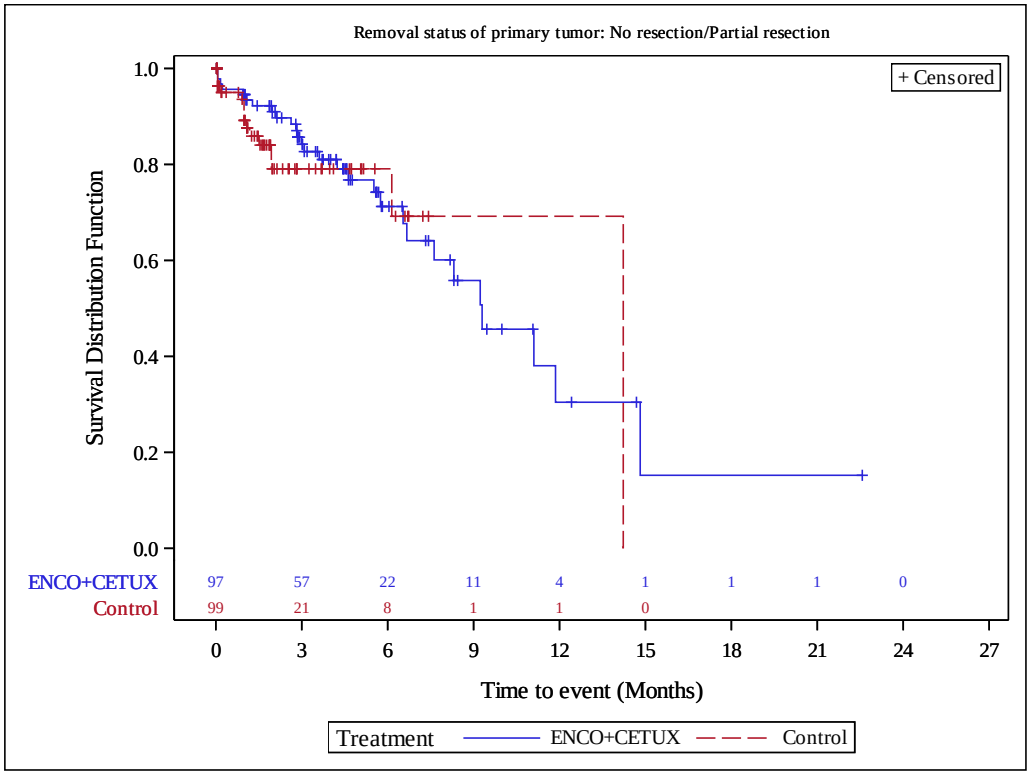
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Social/Family Well-being (SWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



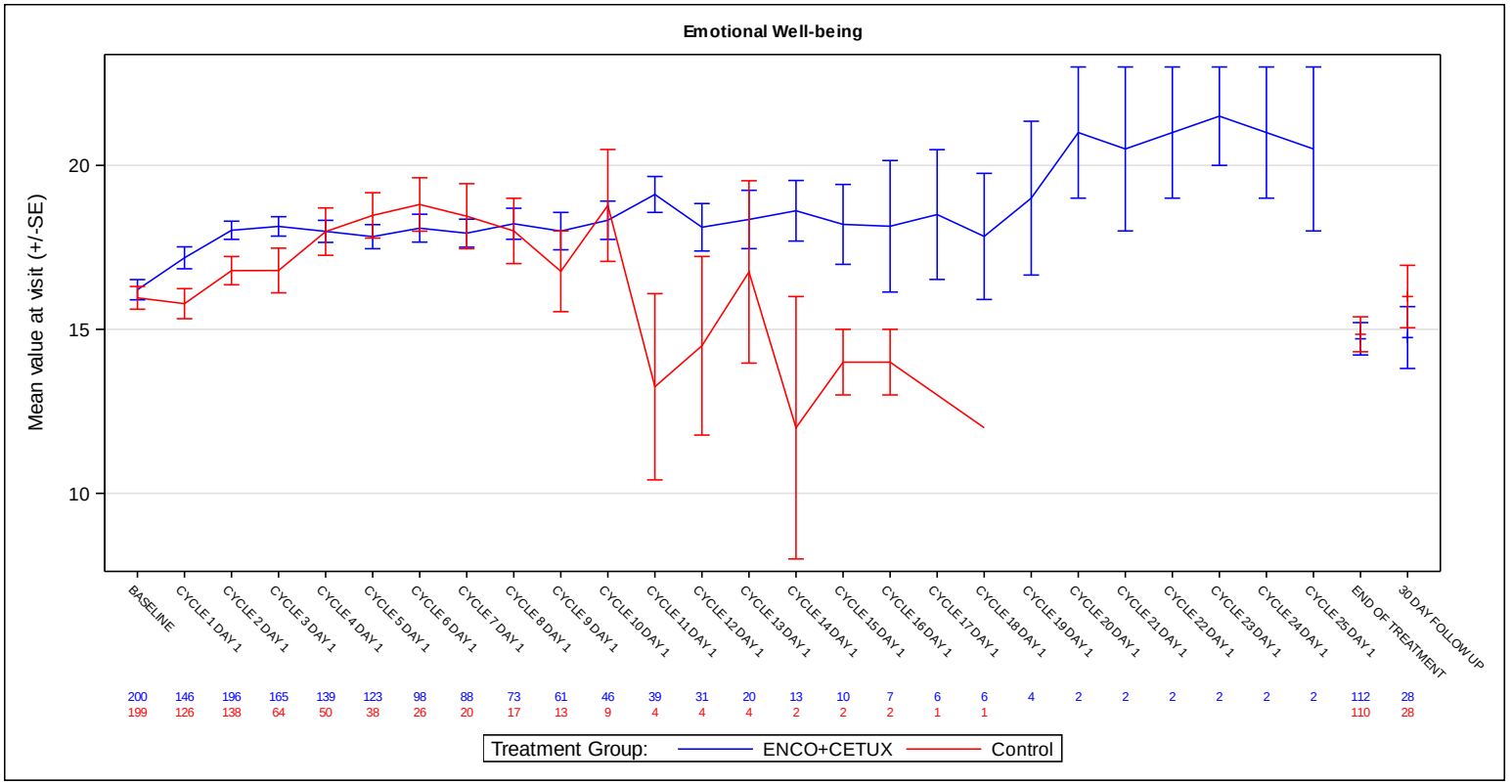
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Well-being	BASELINE	200	16.21 (4.35)			199	15.96 (4.89)		
	CYCLE 1 DAY 1	146	17.18 (4.05)	130	0.82 (2.90)	126	15.78 (5.15)	116	-0.24 (3.41)
	CYCLE 2 DAY 1	196	18.02 (3.88)	179	1.47 (3.36)	138	16.79 (5.07)	128	0.50 (3.64)
	CYCLE 3 DAY 1	165	18.14 (3.80)	152	1.59 (3.40)	64	16.79 (5.45)	58	0.47 (4.49)
	CYCLE 4 DAY 1	139	17.99 (3.96)	128	1.36 (3.67)	50	17.98 (5.11)	47	2.00 (3.53)
	CYCLE 5 DAY 1	123	17.83 (4.07)	112	1.06 (3.45)	38	18.47 (4.27)	34	2.35 (3.49)
	CYCLE 6 DAY 1	98	18.08 (4.21)	88	1.04 (3.69)	26	18.81 (4.15)	22	3.23 (4.58)
	CYCLE 7 DAY 1	88	17.93 (4.01)	79	1.11 (3.67)	20	18.45 (4.43)	17	2.88 (4.53)
	CYCLE 8 DAY 1	73	18.22 (4.04)	68	1.16 (3.96)	17	18.00 (4.11)	14	1.79 (4.42)
	CYCLE 9 DAY 1	61	18.00 (4.45)	58	0.65 (4.56)	13	16.77 (4.44)	10	1.70 (5.23)
	CYCLE 10 DAY 1	46	18.33 (3.96)	45	0.69 (3.79)	9	18.78 (5.12)	8	2.13 (5.69)
	CYCLE 11 DAY 1	39	19.11 (3.42)	39	1.66 (3.64)	4	13.25 (5.68)	4	-0.50 (7.42)
	CYCLE 12 DAY 1	31	18.11 (4.03)	31	0.86 (3.33)	4	14.50 (5.45)	4	0.75 (6.75)
	CYCLE 13 DAY 1	20	18.35 (3.98)	20	0.86 (3.02)	4	16.75 (5.56)	4	3.00 (10.10)
	CYCLE 14 DAY 1	13	18.62 (3.33)	13	1.00 (1.73)	2	12.00 (5.66)	2	0.50 (10.61)
	CYCLE 15 DAY 1	10	18.20 (3.85)	10	0.40 (2.50)	2	14.00 (1.41)	2	2.50 (17.68)
	CYCLE 16 DAY 1	7	18.14 (5.30)	7	-0.86 (3.72)	2	14.00 (1.41)	2	2.50 (17.68)
	CYCLE 17 DAY 1	6	18.50 (4.85)	6	-0.50 (2.88)	1	13.00 (-)	1	13.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	17.83 (4.71)	6	-1.17 (2.93)	1	12.00 (-)	1	12.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	19.00 (4.69)	4	-2.00 (2.16)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	21.00 (2.83)	2	-1.50 (0.71)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	20.50 (3.54)	2	-2.00 (1.41)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	21.00 (2.83)	2	-1.50 (0.71)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	21.50 (2.12)	2	-1.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	21.00 (2.83)	2	-1.50 (0.71)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	20.50 (3.54)	2	-2.00 (1.41)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	112	14.71 (5.22)	105	-1.65 (4.15)	110	14.85 (5.59)	101	-1.08 (4.94)
	30 DAY FOLLOW UP	28	14.75 (4.99)	25	-1.60 (4.35)	28	16.00 (5.03)	27	-1.96 (5.25)
	BASELINE MMRM*	191	16.31 (4.29)			166	15.95 (5.03)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Emotional Well-being	CYCLE 1 DAY 1		1.31 (0.91, 1.72)		-0.06 (-0.52, 0.40)	1.37 (0.76, 1.99)	<.0001		
	CYCLE 2 DAY 1		1.31 (0.92, 1.69)		0.21 (-0.23, 0.64)	1.10 (0.52, 1.69)	0.0002		
	CYCLE 3 DAY 1		1.30 (0.92, 1.68)		0.47 (0.02, 0.92)	0.83 (0.24, 1.42)	0.0060		
	CYCLE 4 DAY 1		1.30 (0.91, 1.69)		0.74 (0.23, 1.24)	0.56 (-0.08, 1.20)	0.0859		
	CYCLE 5 DAY 1		1.29 (0.88, 1.70)		1.00 (0.41, 1.59)	0.29 (-0.43, 1.01)	0.4313		
	CYCLE 6 DAY 1		1.29 (0.84, 1.73)		1.27 (0.58, 1.96)	0.02 (-0.80, 0.84)	0.9697		
	CYCLE 7 DAY 1		1.28 (0.80, 1.76)		1.54 (0.73, 2.34)	-0.26 (-1.19, 0.68)	0.5913		
	CYCLE 8 DAY 1		1.27 (0.75, 1.80)		1.80 (0.87, 2.73)	-0.53 (-1.59, 0.54)	0.3302		
	CYCLE 9 DAY 1		1.27 (0.69, 1.84)		2.07 (1.01, 3.12)	-0.80 (-2.00, 0.40)	0.1907		
	CYCLE 10 DAY 1		1.26 (0.63, 1.89)		2.33 (1.15, 3.52)	-1.07 (-2.41, 0.27)	0.1167		
	CYCLE 11 DAY 1		1.26 (0.57, 1.94)		2.60 (1.28, 3.91)	-1.34 (-2.83, 0.14)	0.0759		
	CYCLE 12 DAY 1		1.25 (0.50, 2.00)		2.86 (1.42, 4.31)	-1.61 (-3.25, 0.02)	0.0522		
	CYCLE 13 DAY 1		1.24 (0.43, 2.05)		3.13 (1.55, 4.71)	-1.89 (-3.66, -0.11)	0.0378		
	CYCLE 14 DAY 1		1.24 (0.37, 2.11)		3.40 (1.68, 5.12)	-2.16 (-4.09, -0.23)	0.0285		
	CYCLE 15 DAY 1		1.23 (0.30, 2.17)		3.66 (1.81, 5.52)	-2.43 (-4.51, -0.35)	0.0222		
	CYCLE 16 DAY 1		1.23 (0.23, 2.23)		3.93 (1.94, 5.92)	-2.70 (-4.93, -0.47)	0.0179		
	CYCLE 17 DAY 1		1.22 (0.15, 2.29)		4.19 (2.06, 6.32)	-2.97 (-5.35, -0.59)	0.0148		
	CYCLE 18 DAY 1		1.21 (0.08, 2.35)		4.46 (2.19, 6.73)	-3.25 (-5.78, -0.71)	0.0125		
	CYCLE 19 DAY 1		1.21 (0.01, 2.41)		4.73 (2.32, 7.13)	-3.52 (-6.20, -0.83)	0.0107		
	CYCLE 20 DAY 1		1.20 (-0.06, 2.47)		4.99 (2.45, 7.54)	-3.79 (-6.63, -0.95)	0.0093		
	CYCLE 21 DAY 1		1.20 (-0.14, 2.53)		5.26 (2.58, 7.94)	-4.06 (-7.06, -1.07)	0.0082		
	CYCLE 22 DAY 1		1.19 (-0.21, 2.59)		5.52 (2.70, 8.34)	-4.33 (-7.48, -1.18)	0.0074		
	CYCLE 23 DAY 1		1.18 (-0.28, 2.65)		5.79 (2.83, 8.75)	-4.60 (-7.91, -1.30)	0.0067		
	CYCLE 24 DAY 1		1.18 (-0.36, 2.71)		6.05 (2.96, 9.15)	-4.88 (-8.33, -1.42)	0.0061		
	CYCLE 25 DAY 1		1.17 (-0.43, 2.78)		6.32 (3.08, 9.56)	-5.15 (-8.76, -1.53)	0.0056		
	CYCLE 26 DAY 1		1.17 (-0.51, 2.84)		6.59 (3.21, 9.96)	-5.42 (-9.19, -1.65)	0.0052		
	CYCLE 27 DAY 1		1.16 (-0.58, 2.90)		6.85 (3.34, 10.37)	-5.69 (-9.61, -1.77)	0.0048		
	OVERALL	191	1.19 (0.77, 1.60)	166	0.95 (0.34, 1.56)	0.24 (-0.50, 0.97)	0.5272	0.07 (-0.14, 0.28)	0.5191

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	74/ 220 (33.6)		62/ 221 (28.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	10.2 (7.8, 12.0)		6.7 (4.1, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.51 (0.36 , 0.72)	
log-rank p-value		0.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.50 (0.35 , 0.72)	
log-rank p-value		0.0001	

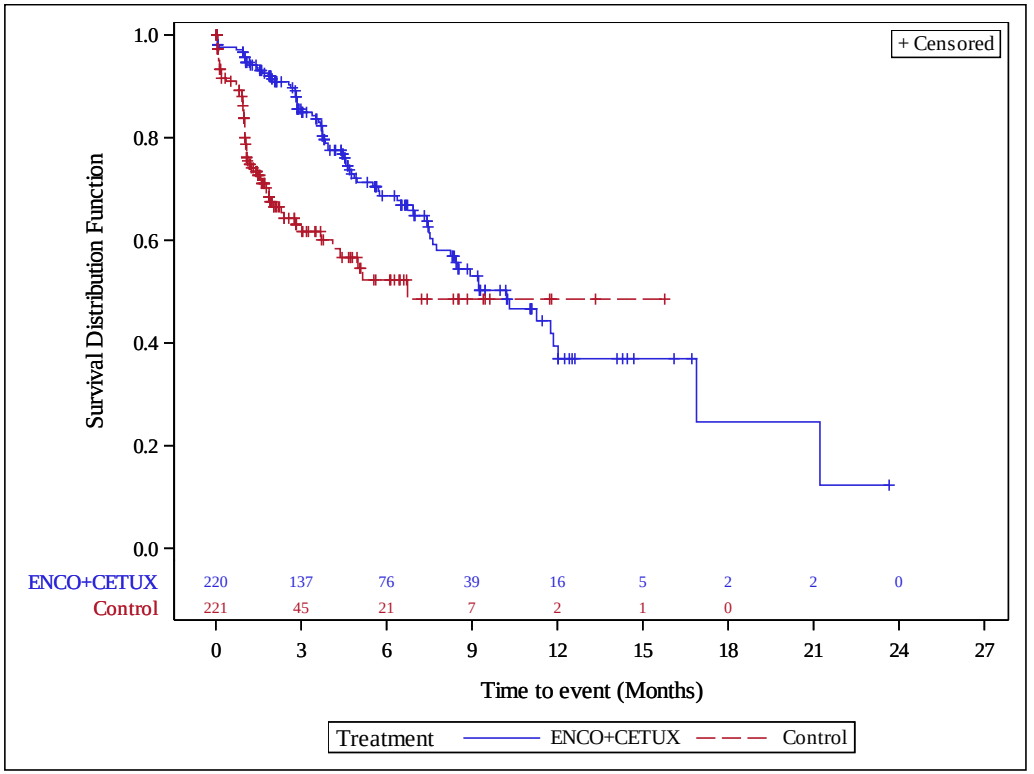
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9298
0	40/ 113 (35.4)	11.3 (7.5, 21.2)	29/ 112 (25.9)	6.7 (4.1, NE)	0.48 (0.29 , 0.80)	0.0042	
1	34/ 107 (31.8)	8.9 (7.4, NE)	33/ 109 (30.3)	NE (1.9, NE)	0.53 (0.33 , 0.87)	0.0105	
Prior Use of Irinotecan							0.3837
Yes	39/ 113 (34.5)	8.5 (6.4, 11.3)	37/ 112 (33.0)	5.0 (1.7, NE)	0.46 (0.29 , 0.73)	0.0008	
No	35/ 107 (32.7)	11.9 (7.6, NE)	25/ 109 (22.9)	NE (4.4, NE)	0.56 (0.33 , 0.96)	0.0343	
Cetuximab Source							0.6731
US-licensed	8/ 28 (28.6)	10.2 (7.5, 11.3)	4/ 29 (13.8)	NE (1.1, NE)	0.44 (0.11 , 1.70)	0.2228	
EU-approved	66/ 192 (34.4)	9.2 (7.6, 16.9)	58/ 192 (30.2)	6.7 (3.7, NE)	0.51 (0.35 , 0.73)	0.0002	
Region							0.1323
North America	8/ 29 (27.6)	10.2 (7.5, 11.3)	4/ 29 (13.8)	NE (1.1, NE)	0.43 (0.11 , 1.65)	0.2055	
Europe	49/ 144 (34.0)	8.5 (7.4, 21.2)	30/ 125 (24.0)	NE (5.0, NE)	0.67 (0.42 , 1.07)	0.0946	
Rest of World	17/ 47 (36.2)	9.2 (6.4, NE)	28/ 67 (41.8)	2.8 (1.1, NE)	0.34 (0.18 , 0.63)	0.0004	
Number of Prior Regimens							0.1822
1	48/ 146 (32.9)	11.8 (7.6, NE)	37/ 145 (25.5)	6.7 (4.4, NE)	0.58 (0.37 , 0.90)	0.0134	
2+	26/ 74 (35.1)	9.2 (6.5, 16.9)	25/ 76 (32.9)	3.7 (1.1, NE)	0.38 (0.21 , 0.68)	0.0008	
Race							0.0035
Caucasian	64/ 183 (35.0)	10.2 (7.5, 11.9)	36/ 172 (20.9)	NE (6.7, NE)	0.69 (0.45 , 1.05)	0.0834	
Non-Caucasian	10/ 29 (34.5)	9.2 (8.2, NE)	23/ 42 (54.8)	1.1 (1.0, 4.4)	0.25 (0.11 , 0.54)	0.0002	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2690
<65 years	43/ 137 (31.4)	9.2 (7.5, NE)	45/ 149 (30.2)	NE (2.8, NE)	0.48 (0.31 , 0.75)	0.0008	
>=65 years	31/ 83 (37.3)	10.3 (6.9, 12.0)	17/ 72 (23.6)	6.7 (4.1, NE)	0.57 (0.31 , 1.06)	0.0734	
Gender							0.5985
Male	36/ 114 (31.6)	10.3 (7.5, 16.9)	24/ 94 (25.5)	NE (4.4, NE)	0.56 (0.33 , 0.97)	0.0349	
Female	38/ 106 (35.8)	8.9 (7.4, 21.2)	38/ 127 (29.9)	5.0 (2.4, NE)	0.47 (0.30 , 0.75)	0.0014	
Number of organs involved at baseline							0.8674
<=2	43/ 117 (36.8)	10.3 (8.2, 16.9)	29/ 123 (23.6)	NE (2.8, NE)	0.53 (0.32 , 0.88)	0.0132	
>=3	31/ 103 (30.1)	9.2 (6.9, NE)	33/ 98 (33.7)	5.2 (3.7, NE)	0.49 (0.30 , 0.82)	0.0048	
Baseline CEA							0.7003
>ULN	53/ 153 (34.6)	8.2 (6.5, 11.9)	53/ 178 (29.8)	5.2 (3.0, NE)	0.53 (0.36 , 0.78)	0.0012	
<=ULN	21/ 67 (31.3)	11.3 (8.9, 21.2)	9/ 42 (21.4)	NE (4.1, NE)	0.52 (0.23 , 1.19)	0.1161	
Baseline CRP							0.2047
>ULN	24/ 79 (30.4)	7.5 (4.6, 11.9)	24/ 90 (26.7)	5.0 (2.3, NE)	0.67 (0.37 , 1.19)	0.1629	
<=ULN	49/ 139 (35.3)	11.3 (8.5, 21.2)	38/ 126 (30.2)	NE (4.4, NE)	0.44 (0.28 , 0.69)	0.0002	
Removal status of primary tumor							0.6096
Complete resection	38/ 123 (30.9)	11.8 (8.2, NE)	33/ 122 (27.0)	NE (3.0, NE)	0.51 (0.32 , 0.83)	0.0062	
No resection/Partial resection	36/ 97 (37.1)	7.6 (4.9, 11.9)	29/ 99 (29.3)	6.7 (3.7, NE)	0.51 (0.31 , 0.86)	0.0100	
Side of tumor							0.4951
Left	33/ 83 (39.8)	8.4 (6.9, 11.3)	17/ 68 (25.0)	NE (3.0, NE)	0.67 (0.37 , 1.23)	0.1957	
Right	35/ 110 (31.8)	11.8 (7.4, 16.9)	36/ 119 (30.3)	5.2 (2.4, NE)	0.45 (0.28 , 0.73)	0.0010	
Both	4/ 11 (36.4)	5.7 (1.6, NE)	5/ 22 (22.7)	NE (1.1, NE)	0.32 (0.06 , 1.72)	0.1675	
Liver metastases 1							0.0119
Yes	42/ 134 (31.3)	8.9 (6.4, 16.9)	44/ 128 (34.4)	2.4 (1.7, 6.7)	0.33 (0.21 , 0.53)	<.0001	
No	32/ 86 (37.2)	10.3 (8.2, NE)	18/ 93 (19.4)	NE (NE , NE)	0.83 (0.46 , 1.50)	0.5338	

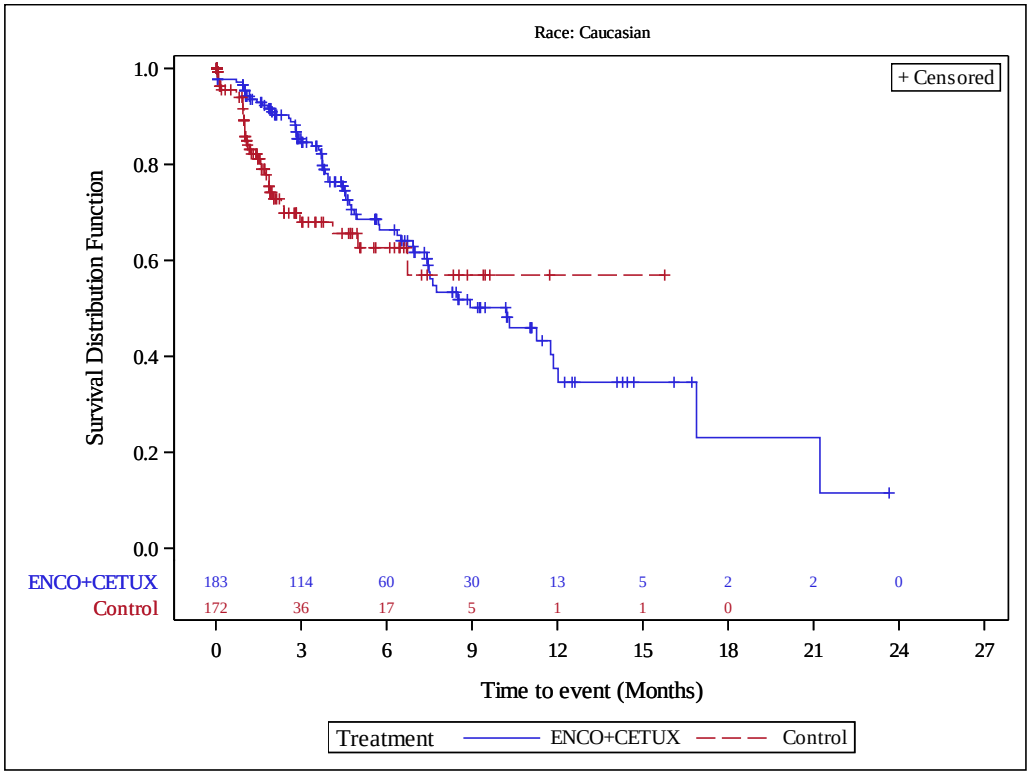
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



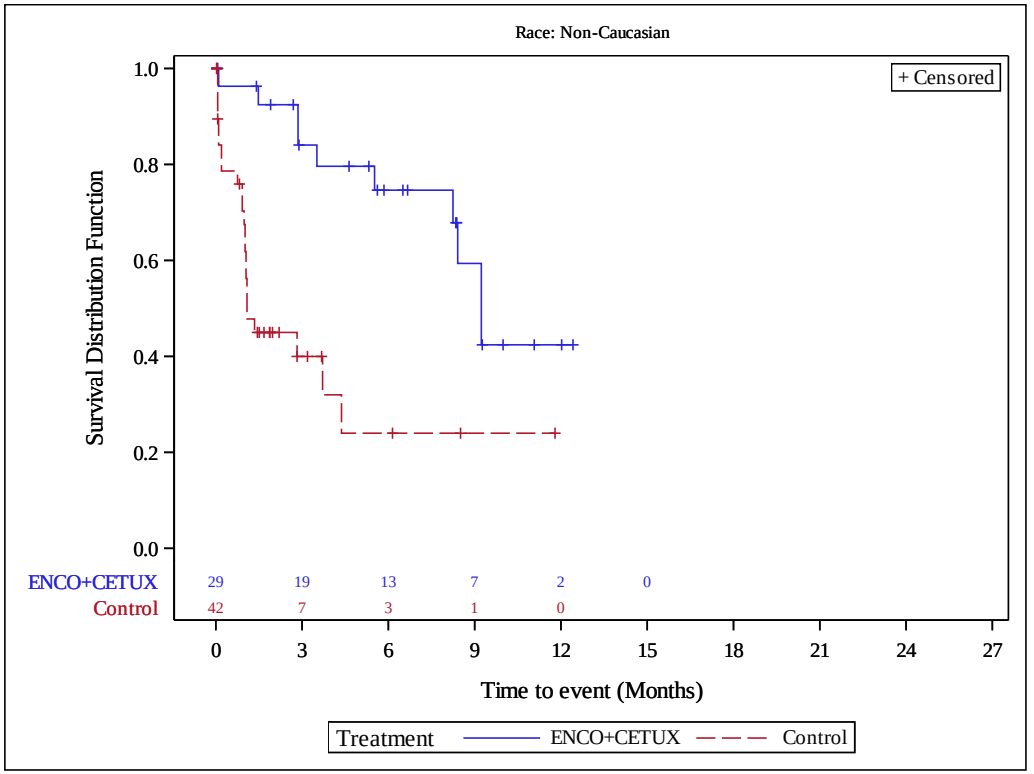
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



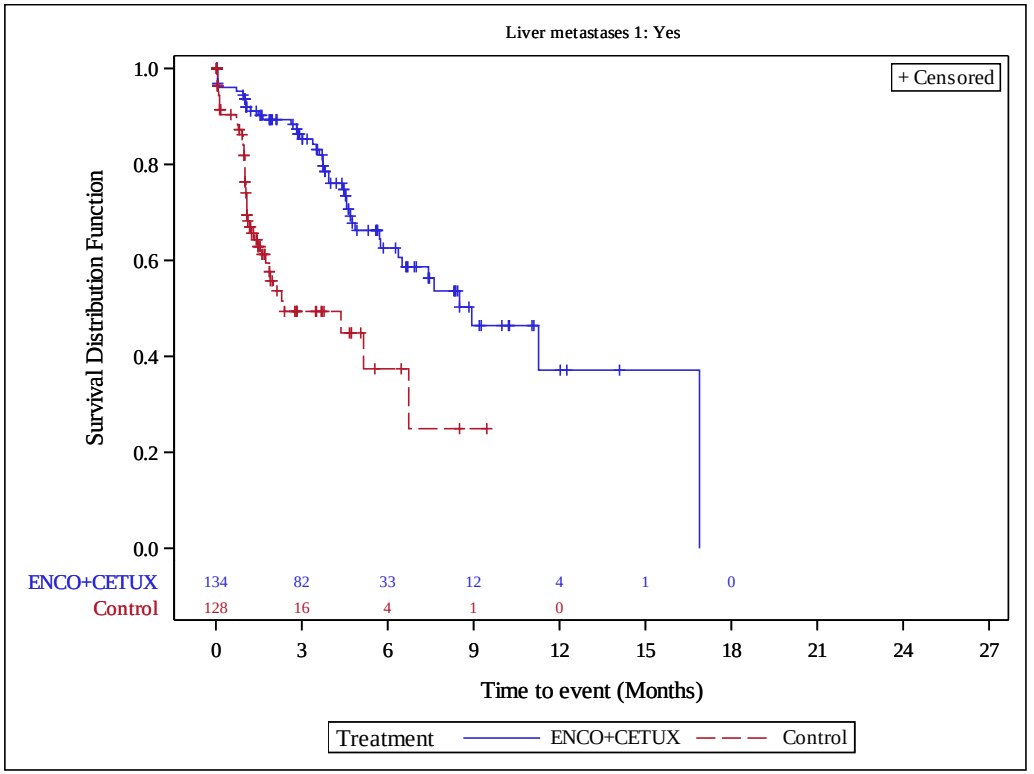
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



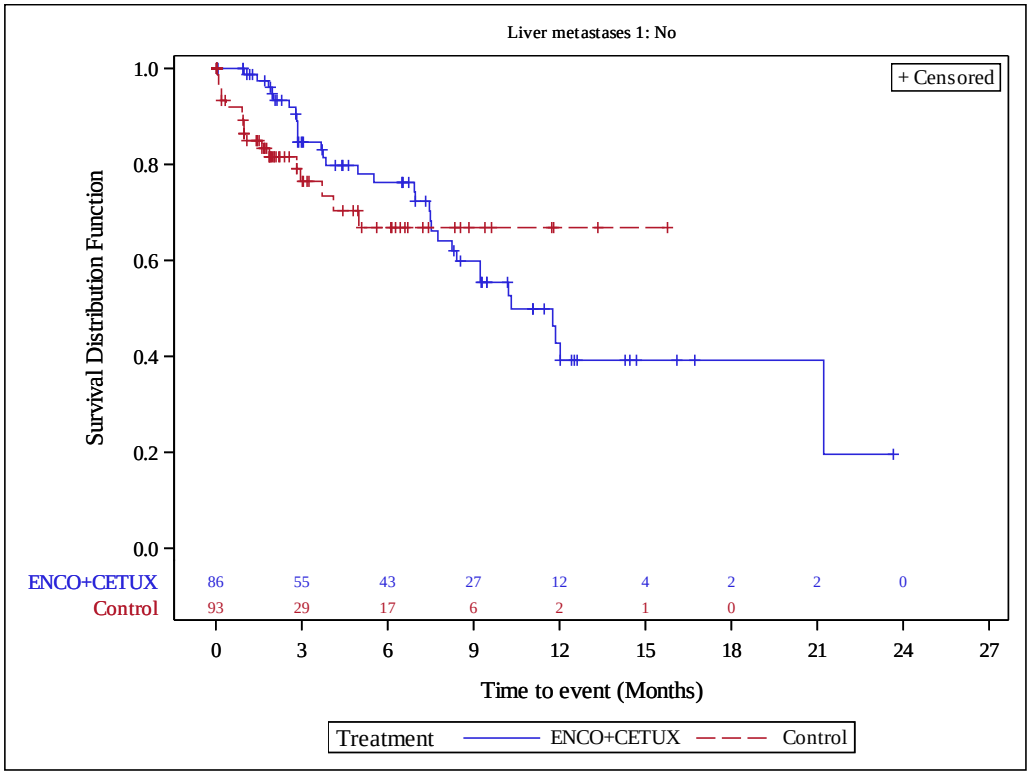
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	57/ 220 (25.9)	50/ 221 (22.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	11.8 (10.2, 22.1)	NE (4.4, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.46 (0.31 , 0.69)	
log-rank p-value	<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.45 (0.30 , 0.68)	
log-rank p-value	0.0001	

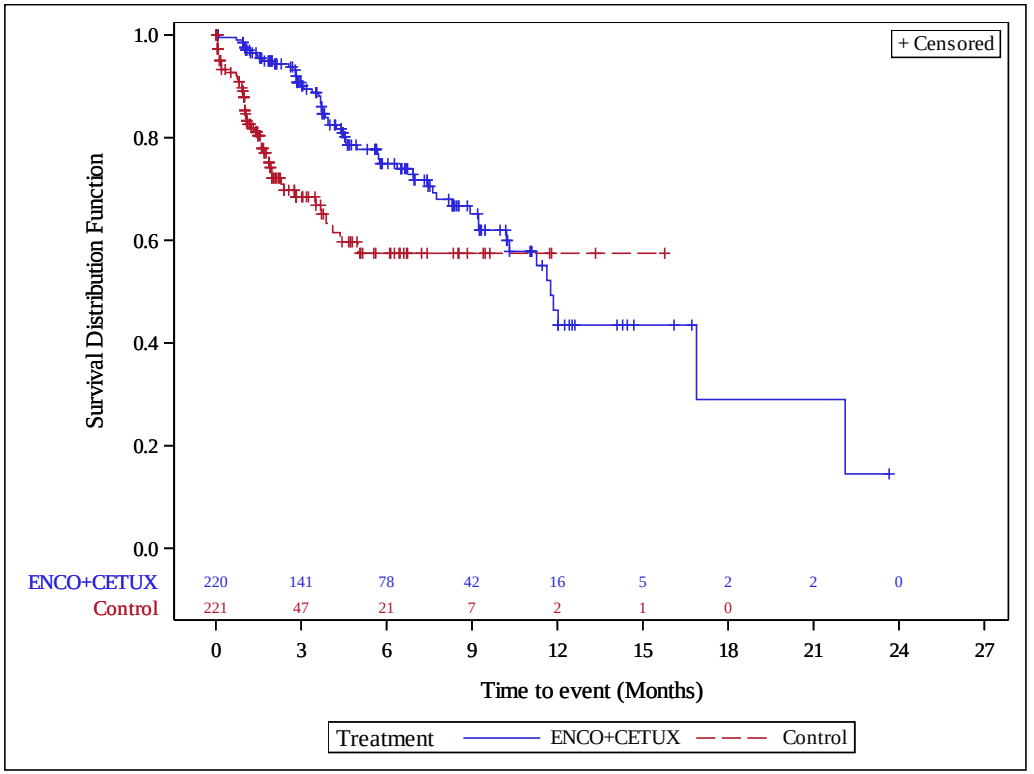
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.5389
0	29/ 113 (25.7)	16.9 (11.3, NE)	24/ 112 (21.4)	NE (4.1, NE)	0.42 (0.24 , 0.75)	0.0025	
1	28/ 107 (26.2)	10.2 (7.8, 11.9)	26/ 109 (23.9)	NE (2.8, NE)	0.52 (0.30 , 0.89)	0.0159	
Prior Use of Irinotecan							0.3436
Yes	29/ 113 (25.7)	11.3 (7.5, 16.9)	30/ 112 (26.8)	NE (2.8, NE)	0.40 (0.23 , 0.68)	0.0005	
No	28/ 107 (26.2)	12.0 (10.3, NE)	20/ 109 (18.3)	NE (4.4, NE)	0.54 (0.29 , 0.98)	0.0387	
Cetuximab Source							0.6643
US-licensed	6/ 28 (21.4)	10.2 (10.2, 11.3)	3/ 29 (10.3)	NE (1.1, NE)	0.42 (0.09 , 1.99)	0.2637	
EU-approved	51/ 192 (26.6)	11.9 (10.3, 22.1)	47/ 192 (24.5)	NE (4.1, NE)	0.46 (0.30 , 0.69)	0.0002	
Region							0.0568
North America	6/ 29 (20.7)	10.2 (10.2, 11.3)	3/ 29 (10.3)	NE (1.1, NE)	0.41 (0.09 , 1.94)	0.2487	
Europe	38/ 144 (26.4)	12.0 (10.3, 22.1)	20/ 125 (16.0)	NE (NE , NE)	0.69 (0.39 , 1.21)	0.1946	
Rest of World	13/ 47 (27.7)	11.9 (8.9, NE)	27/ 67 (40.3)	3.5 (1.6, NE)	0.28 (0.14 , 0.55)	0.0001	
Number of Prior Regimens							0.3066
1	37/ 146 (25.3)	11.9 (10.3, NE)	30/ 145 (20.7)	NE (5.0, NE)	0.51 (0.31 , 0.84)	0.0072	
2+	20/ 74 (27.0)	10.2 (7.5, 16.9)	20/ 76 (26.3)	NE (2.0, NE)	0.36 (0.18 , 0.70)	0.0018	
Race							0.0009
Caucasian	51/ 183 (27.9)	11.6 (8.9, 22.1)	27/ 172 (15.7)	NE (NE , NE)	0.66 (0.41 , 1.07)	0.0923	
Non-Caucasian	6/ 29 (20.7)	NE (9.2, NE)	22/ 42 (52.4)	2.0 (1.0, 4.4)	0.17 (0.07 , 0.44)	<.0001	
Age <65 years vs. >=65 years							0.6044
<65 years	35/ 137 (25.5)	11.6 (10.2, NE)	36/ 149 (24.2)	NE (3.7, NE)	0.47 (0.29 , 0.76)	0.0017	
>=65 years	22/ 83 (26.5)	11.9 (8.9, 22.1)	14/ 72 (19.4)	NE (4.1, NE)	0.47 (0.23 , 0.96)	0.0342	
Gender							0.6579
Male	30/ 114 (26.3)	11.9 (10.2, NE)	21/ 94 (22.3)	NE (4.4, NE)	0.52 (0.29 , 0.94)	0.0274	
Female	27/ 106 (25.5)	11.8 (8.3, 22.1)	29/ 127 (22.8)	NE (3.5, NE)	0.40 (0.23 , 0.70)	0.0008	
Number of organs involved at baseline							0.8687
<=2	32/ 117 (27.4)	11.9 (10.3, 22.1)	23/ 123 (18.7)	NE (3.9, NE)	0.46 (0.26 , 0.81)	0.0066	
>=3	25/ 103 (24.3)	12.0 (7.5, NE)	27/ 98 (27.6)	NE (3.7, NE)	0.48 (0.28 , 0.84)	0.0090	
Baseline CEA							0.9374
>ULN	41/ 153 (26.8)	11.6 (8.3, 12.0)	42/ 178 (23.6)	NE (3.9, NE)	0.48 (0.31 , 0.75)	0.0011	
<=ULN	16/ 67 (23.9)	16.9 (10.2, NE)	8/ 42 (19.0)	NE (4.1, NE)	0.46 (0.18 , 1.13)	0.0845	
Baseline CRP							0.3306
>ULN	18/ 79 (22.8)	7.8 (5.0, 11.9)	19/ 90 (21.1)	5.0 (3.7, NE)	0.54 (0.27 , 1.05)	0.0641	
<=ULN	38/ 139 (27.3)	16.9 (11.3, 22.1)	31/ 126 (24.6)	NE (4.4, NE)	0.42 (0.26 , 0.69)	0.0005	
Removal status of primary tumor							0.9399
Complete resection	31/ 123 (25.2)	12.0 (10.3, NE)	26/ 122 (21.3)	NE (4.4, NE)	0.49 (0.28 , 0.84)	0.0080	
No resection/Partial resection	26/ 97 (26.8)	11.3 (7.6, 22.1)	24/ 99 (24.2)	NE (3.7, NE)	0.44 (0.24 , 0.79)	0.0046	
Side of tumor							0.3572
Left	27/ 83 (32.5)	9.2 (7.5, NE)	14/ 68 (20.6)	NE (3.7, NE)	0.64 (0.33 , 1.25)	0.1897	
Right	25/ 110 (22.7)	12.0 (10.2, 16.9)	29/ 119 (24.4)	NE (4.1, NE)	0.39 (0.22 , 0.69)	0.0007	
Both	3/ 11 (27.3)	NE (1.6, NE)	5/ 22 (22.7)	NE (1.1, NE)	0.30 (0.06 , 1.60)	0.1381	
Liver metastases 1							0.1815
Yes	34/ 134 (25.4)	11.3 (8.3, 16.9)	32/ 128 (25.0)	NE (2.0, NE)	0.32 (0.19 , 0.55)	<.0001	
No	23/ 86 (26.7)	22.1 (10.2, NE)	18/ 93 (19.4)	NE (5.0, NE)	0.61 (0.32 , 1.15)	0.1213	

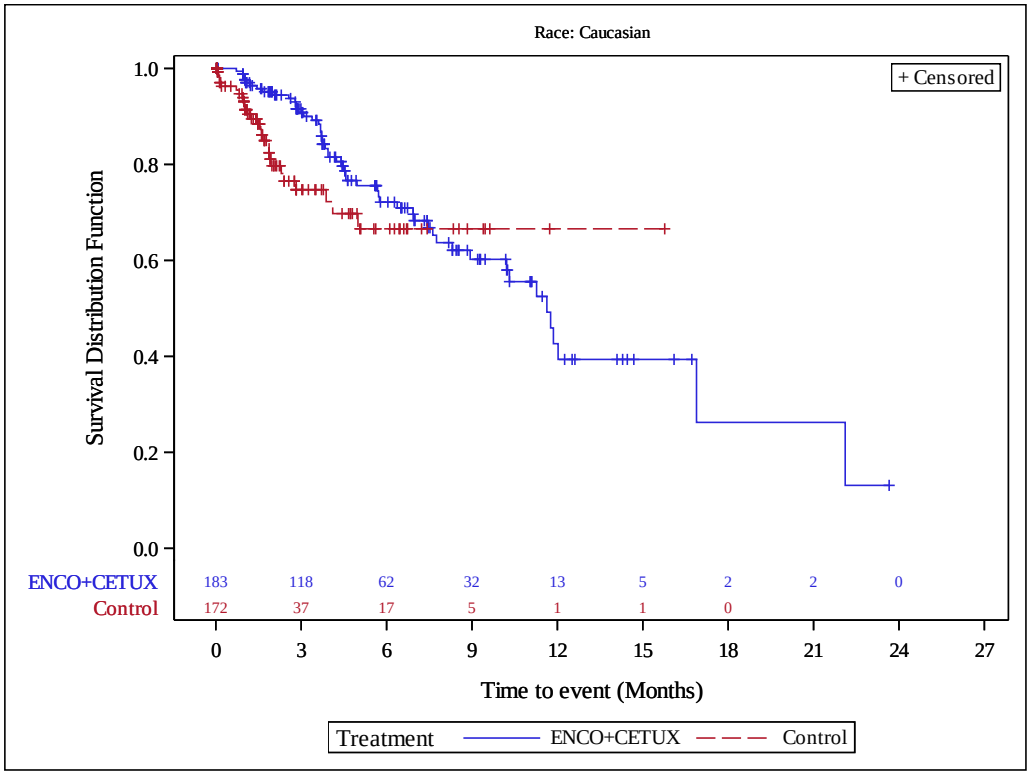
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



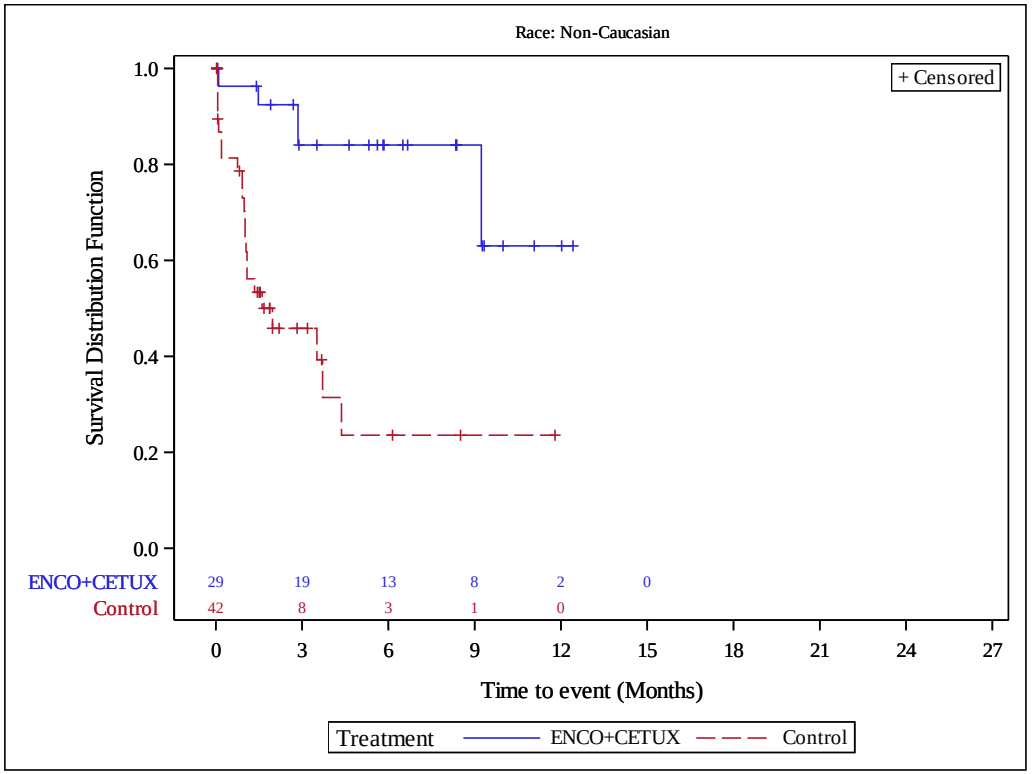
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Emotional Well-being (EWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

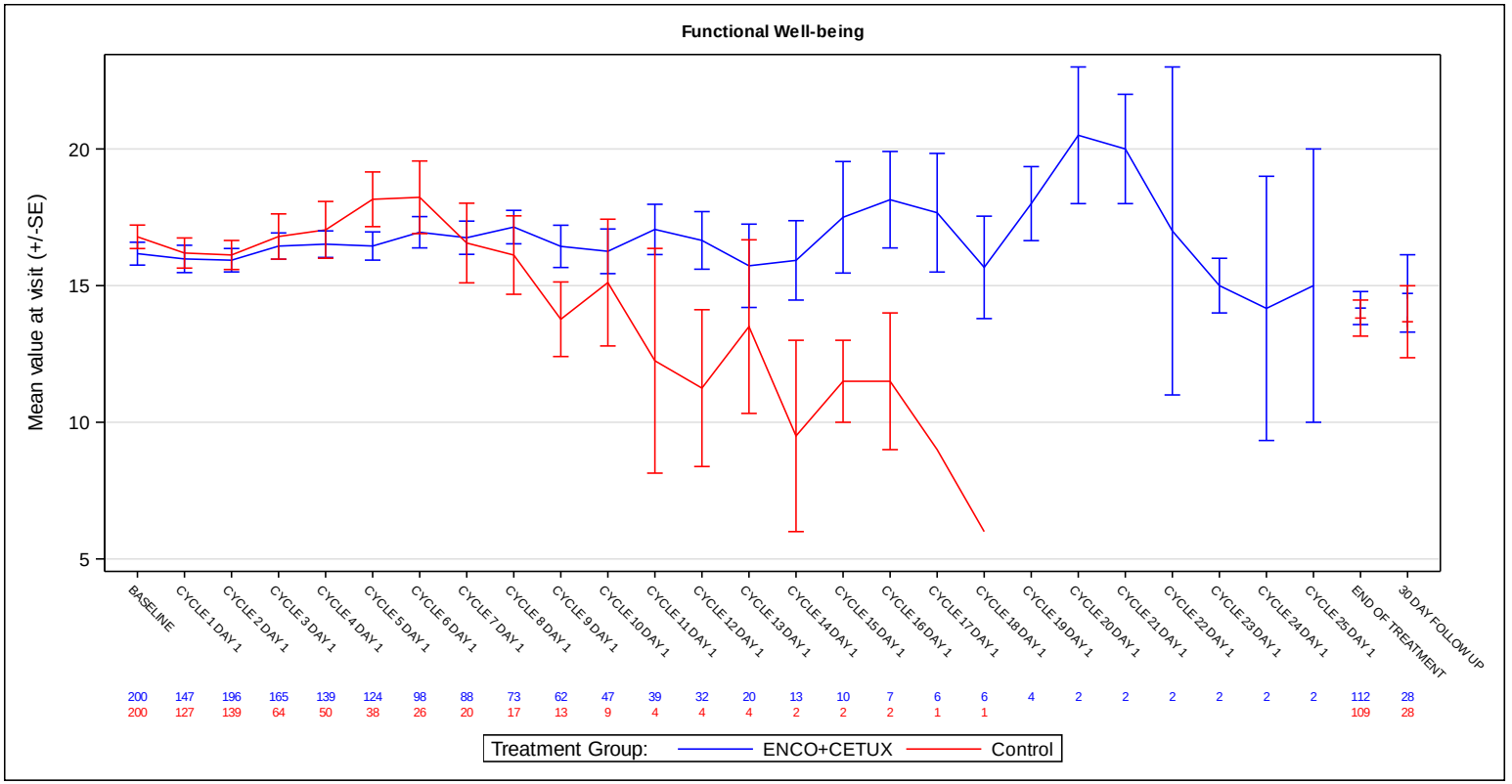
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Functional Well-being	BASELINE	200	16.17 (5.92)			200	16.79 (6.07)		
	CYCLE 1 DAY 1	147	15.98 (6.07)	131	-0.95 (4.04)	127	16.19 (6.22)	117	-1.35 (3.32)
	CYCLE 2 DAY 1	196	15.93 (6.00)	179	-0.55 (5.07)	139	16.12 (6.27)	130	-0.91 (4.44)
	CYCLE 3 DAY 1	165	16.45 (6.19)	152	0.00 (5.12)	64	16.80 (6.62)	59	-0.55 (5.40)
	CYCLE 4 DAY 1	139	16.52 (5.72)	128	-0.14 (4.93)	50	17.04 (7.35)	47	-1.15 (6.49)
	CYCLE 5 DAY 1	124	16.45 (5.75)	113	-0.21 (4.68)	38	18.16 (6.17)	34	-0.41 (5.06)
	CYCLE 6 DAY 1	98	16.95 (5.67)	88	0.20 (4.85)	26	18.23 (6.77)	22	-0.50 (5.04)
	CYCLE 7 DAY 1	88	16.75 (5.70)	79	-0.38 (4.71)	20	16.56 (6.52)	17	-0.58 (6.17)
	CYCLE 8 DAY 1	73	17.14 (5.23)	68	-0.35 (4.26)	17	16.12 (5.91)	14	-2.50 (5.53)
	CYCLE 9 DAY 1	62	16.44 (6.09)	59	-1.83 (5.24)	13	13.77 (4.92)	10	-3.30 (3.02)
	CYCLE 10 DAY 1	47	16.26 (5.60)	46	-1.47 (4.82)	9	15.11 (6.95)	8	-3.50 (6.39)
	CYCLE 11 DAY 1	39	17.06 (5.74)	39	-0.71 (4.87)	4	12.25 (8.22)	4	-2.75 (7.54)
	CYCLE 12 DAY 1	32	16.65 (5.96)	32	-0.82 (4.67)	4	11.25 (5.74)	4	-3.75 (6.29)
	CYCLE 13 DAY 1	20	15.73 (6.82)	20	-1.63 (5.30)	4	13.50 (6.35)	4	-1.50 (5.92)
	CYCLE 14 DAY 1	13	15.92 (5.24)	13	-3.08 (4.41)	2	9.50 (4.95)	2	-2.00 (5.66)
	CYCLE 15 DAY 1	10	17.50 (6.45)	10	-0.50 (4.33)	2	11.50 (2.12)	2	0.00 (8.49)
	CYCLE 16 DAY 1	7	18.14 (4.67)	7	-0.14 (2.54)	2	11.50 (3.54)	2	0.00 (7.07)
	CYCLE 17 DAY 1	6	17.67 (5.32)	6	0.17 (3.76)	1	9.00 (-)	1	5.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	15.67 (4.59)	6	-1.83 (3.43)	1	6.00 (-)	1	2.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	18.00 (2.71)	4	-3.25 (4.27)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	20.50 (3.54)	2	-0.50 (6.36)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	20.00 (2.83)	2	-1.00 (5.66)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	17.00 (8.49)	2	-4.00 (11.31)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	15.00 (1.41)	2	-6.00 (4.24)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	14.17 (6.84)	2	-6.83 (9.66)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	15.00 (7.07)	2	-6.00 (9.90)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	112	14.18 (6.39)	105	-2.49 (5.65)	109	13.81 (6.89)	101	-3.39 (6.30)
	30 DAY FOLLOW UP	28	14.71 (7.49)	25	-1.80 (6.56)	28	13.68 (6.97)	27	-3.93 (6.35)
	BASELINE MMRM*	191	16.21 (5.94)			167	16.95 (6.06)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average FACT-C Functional Well-being (FWB) Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Functional Well-being	CYCLE 1 DAY 1		-0.46 (-0.99, 0.08)		-0.94 (-1.56, -0.32)	0.49 (-0.33, 1.30)	0.2453		
	CYCLE 2 DAY 1		-0.48 (-1.01, 0.04)		-1.04 (-1.63, -0.45)	0.55 (-0.23, 1.34)	0.1681		
	CYCLE 3 DAY 1		-0.51 (-1.04, 0.02)		-1.13 (-1.76, -0.50)	0.62 (-0.20, 1.45)	0.1397		
	CYCLE 4 DAY 1		-0.54 (-1.10, 0.02)		-1.23 (-1.96, -0.49)	0.69 (-0.24, 1.61)	0.1435		
	CYCLE 5 DAY 1		-0.56 (-1.17, 0.04)		-1.32 (-2.20, -0.44)	0.76 (-0.31, 1.83)	0.1644		
	CYCLE 6 DAY 1		-0.59 (-1.26, 0.08)		-1.41 (-2.46, -0.37)	0.82 (-0.42, 2.07)	0.1922		
	CYCLE 7 DAY 1		-0.62 (-1.36, 0.13)		-1.51 (-2.74, -0.28)	0.89 (-0.54, 2.33)	0.2214		
	CYCLE 8 DAY 1		-0.64 (-1.46, 0.18)		-1.60 (-3.02, -0.18)	0.96 (-0.68, 2.60)	0.2493		
	CYCLE 9 DAY 1		-0.67 (-1.58, 0.24)		-1.70 (-3.31, -0.08)	1.03 (-0.83, 2.88)	0.2747		
	CYCLE 10 DAY 1		-0.69 (-1.69, 0.31)		-1.79 (-3.61, 0.03)	1.10 (-0.98, 3.17)	0.2973		
	CYCLE 11 DAY 1		-0.72 (-1.81, 0.37)		-1.88 (-3.90, 0.14)	1.16 (-1.13, 3.46)	0.3174		
	CYCLE 12 DAY 1		-0.75 (-1.94, 0.45)		-1.98 (-4.20, 0.25)	1.23 (-1.29, 3.76)	0.3352		
	CYCLE 13 DAY 1		-0.77 (-2.06, 0.52)		-2.07 (-4.50, 0.36)	1.30 (-1.45, 4.05)	0.3509		
	CYCLE 14 DAY 1		-0.80 (-2.19, 0.59)		-2.17 (-4.80, 0.47)	1.37 (-1.61, 4.35)	0.3649		
	CYCLE 15 DAY 1		-0.82 (-2.32, 0.67)		-2.26 (-5.11, 0.58)	1.44 (-1.78, 4.65)	0.3774		
	CYCLE 16 DAY 1		-0.85 (-2.44, 0.74)		-2.36 (-5.41, 0.70)	1.50 (-1.94, 4.95)	0.3885		
	CYCLE 17 DAY 1		-0.88 (-2.57, 0.82)		-2.45 (-5.71, 0.81)	1.57 (-2.10, 5.25)	0.3985		
	CYCLE 18 DAY 1		-0.90 (-2.70, 0.90)		-2.54 (-6.02, 0.93)	1.64 (-2.27, 5.55)	0.4075		
	CYCLE 19 DAY 1		-0.93 (-2.83, 0.97)		-2.64 (-6.32, 1.04)	1.71 (-2.44, 5.85)	0.4157		
	CYCLE 20 DAY 1		-0.95 (-2.96, 1.05)		-2.73 (-6.62, 1.16)	1.78 (-2.60, 6.16)	0.4231		
	CYCLE 21 DAY 1		-0.98 (-3.09, 1.13)		-2.83 (-6.93, 1.28)	1.84 (-2.77, 6.46)	0.4299		
	CYCLE 22 DAY 1		-1.01 (-3.22, 1.21)		-2.92 (-7.23, 1.39)	1.91 (-2.94, 6.76)	0.4361		
	CYCLE 23 DAY 1		-1.03 (-3.36, 1.29)		-3.01 (-7.54, 1.51)	1.98 (-3.11, 7.07)	0.4419		
	CYCLE 24 DAY 1		-1.06 (-3.49, 1.37)		-3.11 (-7.84, 1.63)	2.05 (-3.27, 7.37)	0.4471		
	CYCLE 25 DAY 1		-1.09 (-3.62, 1.45)		-3.20 (-8.15, 1.74)	2.12 (-3.44, 7.67)	0.4520		
	CYCLE 26 DAY 1		-1.11 (-3.75, 1.53)		-3.30 (-8.45, 1.86)	2.18 (-3.61, 7.98)	0.4565		
	CYCLE 27 DAY 1		-1.14 (-3.89, 1.61)		-3.39 (-8.76, 1.98)	2.25 (-3.78, 8.28)	0.4607		
	OVERALL	191	-0.70 (-1.32, -0.08)	167	-1.47 (-2.38, -0.56)	0.77 (-0.33, 1.87)	0.1693	0.15 (-0.06, 0.36)	0.1605

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	101/ 220 (45.9)		93/ 221 (42.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	7.6 (5.7, 8.4)		2.0 (1.9, 3.7)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.49 (0.37 , 0.66)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.47 (0.35 , 0.64)	
log-rank p-value		<.0001	

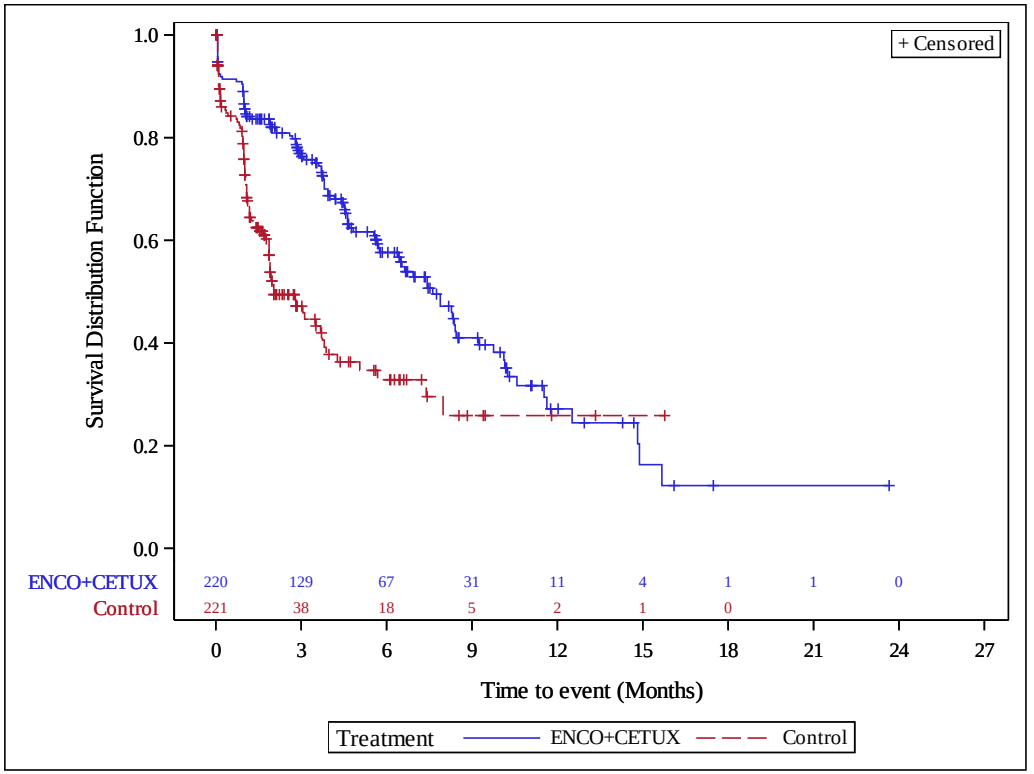
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=2 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.3275
0	53/ 113 (46.9)	7.9 (5.7, 10.6)	48/ 112 (42.9)	2.0 (1.7, 3.7)	0.40 (0.27 , 0.61)	<.0001	
1	48/ 107 (44.9)	7.4 (4.6, 9.8)	45/ 109 (41.3)	2.8 (1.2, 7.4)	0.59 (0.39 , 0.90)	0.0127	
Prior Use of Irinotecan							0.8006
Yes	55/ 113 (48.7)	5.7 (3.9, 8.4)	50/ 112 (44.6)	1.9 (1.1, 3.5)	0.53 (0.36 , 0.79)	0.0015	
No	46/ 107 (43.0)	8.3 (6.5, 12.5)	43/ 109 (39.4)	3.7 (1.9, 5.1)	0.44 (0.29 , 0.69)	0.0002	
Cetuximab Source							0.3714
US-licensed	8/ 28 (28.6)	6.9 (4.6, 9.8)	9/ 29 (31.0)	1.9 (1.0, NE)	0.20 (0.06 , 0.61)	0.0019	
EU-approved	93/ 192 (48.4)	7.6 (5.7, 8.4)	84/ 192 (43.8)	2.0 (1.9, 3.9)	0.53 (0.39 , 0.71)	<.0001	
Region							0.4912
North America	8/ 29 (27.6)	6.9 (4.6, 9.8)	9/ 29 (31.0)	1.9 (1.0, NE)	0.19 (0.06 , 0.59)	0.0016	
Europe	71/ 144 (49.3)	7.4 (5.6, 8.4)	52/ 125 (41.6)	2.0 (1.9, 5.1)	0.55 (0.38 , 0.79)	0.0013	
Rest of World	22/ 47 (46.8)	8.4 (4.5, 14.9)	32/ 67 (47.8)	2.0 (1.1, 4.3)	0.47 (0.27 , 0.82)	0.0067	
Number of Prior Regimens							0.7506
1	64/ 146 (43.8)	8.3 (6.5, 10.2)	62/ 145 (42.8)	3.1 (1.9, 3.9)	0.47 (0.32 , 0.67)	<.0001	
2+	37/ 74 (50.0)	5.7 (3.8, 8.4)	31/ 76 (40.8)	1.9 (1.1, NE)	0.54 (0.33 , 0.89)	0.0148	
Race							0.6263
Caucasian	82/ 183 (44.8)	7.6 (6.4, 10.1)	64/ 172 (37.2)	3.1 (1.9, 5.1)	0.50 (0.36 , 0.71)	<.0001	
Non-Caucasian	16/ 29 (55.2)	4.7 (2.6, 9.2)	26/ 42 (61.9)	1.1 (1.0, 3.5)	0.46 (0.24 , 0.88)	0.0163	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2145
<65 years	64/ 137 (46.7)	7.4 (4.7, 8.4)	59/ 149 (39.6)	2.8 (1.9, 5.1)	0.56 (0.39 , 0.81)	0.0016	
>=65 years	37/ 83 (44.6)	7.9 (5.7, 12.5)	34/ 72 (47.2)	1.9 (1.1, 3.1)	0.36 (0.22 , 0.60)	<.0001	
Gender							0.1356
Male	54/ 114 (47.4)	8.3 (4.6, 10.2)	35/ 94 (37.2)	3.7 (1.9, 7.4)	0.63 (0.40 , 0.97)	0.0348	
Female	47/ 106 (44.3)	7.6 (5.7, 10.1)	58/ 127 (45.7)	1.9 (1.2, 3.5)	0.40 (0.27 , 0.60)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.1301
<=2	51/ 117 (43.6)	8.4 (7.9, 11.5)	49/ 123 (39.8)	2.8 (1.3, 4.3)	0.42 (0.27 , 0.63)	<.0001	
>=3	50/ 103 (48.5)	5.6 (4.6, 6.9)	44/ 98 (44.9)	2.0 (1.9, 5.1)	0.61 (0.41 , 0.93)	0.0189	
Baseline CEA							0.7343
>ULN	70/ 153 (45.8)	6.9 (4.6, 9.2)	77/ 178 (43.3)	1.9 (1.5, 3.7)	0.50 (0.36 , 0.70)	<.0001	
<=ULN	31/ 67 (46.3)	8.4 (5.7, 10.6)	16/ 42 (38.1)	3.7 (1.9, NE)	0.51 (0.27 , 0.96)	0.0355	
Baseline CRP							0.2186
>ULN	35/ 79 (44.3)	4.6 (3.5, 7.4)	36/ 90 (40.0)	2.8 (1.9, 5.1)	0.58 (0.36 , 0.94)	0.0228	
<=ULN	66/ 139 (47.5)	8.4 (6.9, 10.3)	55/ 126 (43.7)	1.9 (1.5, 3.8)	0.48 (0.33 , 0.69)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.7950
Complete resection	56/ 123 (45.5)	8.4 (5.7, 11.5)	48/ 122 (39.3)	3.1 (1.7, 5.7)	0.55 (0.37 , 0.82)	0.0028	
No resection/Partial resection	45/ 97 (46.4)	6.5 (4.6, 8.3)	45/ 99 (45.5)	2.0 (1.5, 3.8)	0.40 (0.25 , 0.63)	<.0001	
Side of tumor							0.7263
Left	36/ 83 (43.4)	7.6 (4.6, 10.6)	25/ 68 (36.8)	3.9 (1.7, NE)	0.61 (0.36 , 1.04)	0.0653	
Right	49/ 110 (44.5)	7.9 (6.5, 9.8)	50/ 119 (42.0)	2.0 (1.9, 5.7)	0.48 (0.32 , 0.72)	0.0004	
Both	8/ 11 (72.7)	4.6 (0.1, 10.3)	12/ 22 (54.5)	1.1 (0.1, 3.7)	0.29 (0.09 , 0.96)	0.0302	
Liver metastases 1							0.0948
Yes	60/ 134 (44.8)	6.9 (5.6, 8.3)	58/ 128 (45.3)	1.9 (1.1, 2.8)	0.34 (0.23 , 0.50)	<.0001	
No	41/ 86 (47.7)	9.2 (4.8, 12.5)	35/ 93 (37.6)	3.7 (2.0, NE)	0.66 (0.41 , 1.05)	0.0743	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	80/ 220 (36.4)		83/ 221 (37.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.2 (7.6, 12.0)		3.1 (2.0, 3.9)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.40 (0.29 , 0.55)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.37 (0.27 , 0.52)	
log-rank p-value		<.0001	

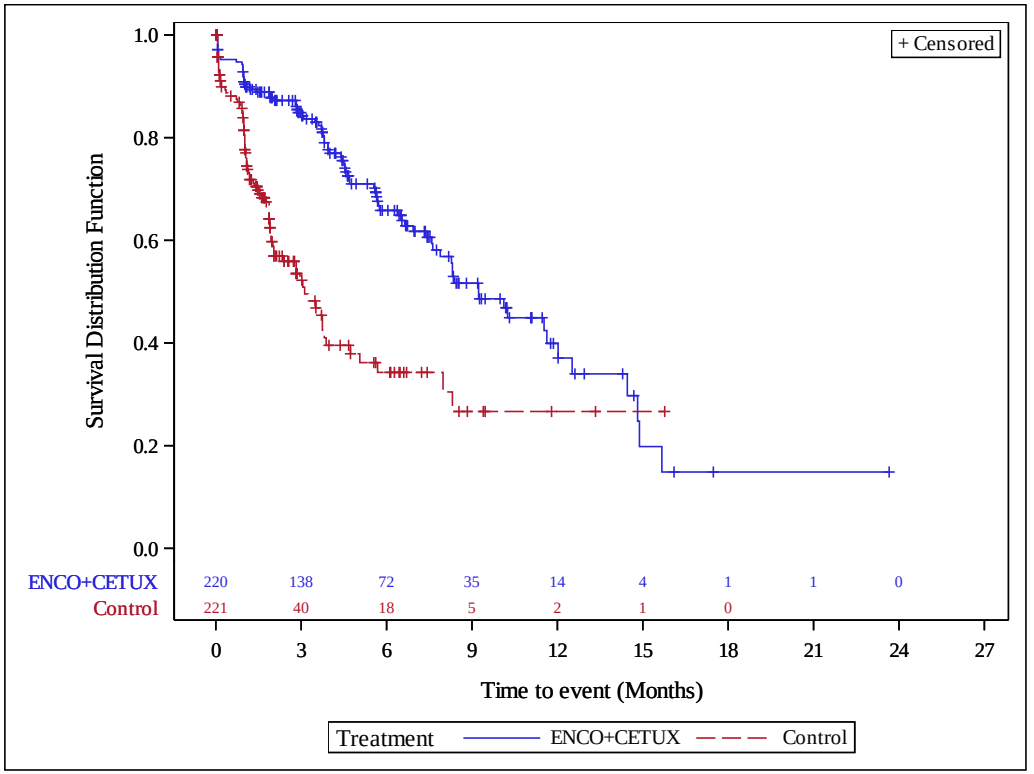
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=3 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.5071
0	43/ 113 (38.1)	10.3 (7.6, 14.5)	41/ 112 (36.6)	3.5 (1.9, 4.7)	0.32 (0.20 , 0.50)	<.0001	
1	37/ 107 (34.6)	8.3 (6.4, 14.9)	42/ 109 (38.5)	3.1 (1.9, 8.3)	0.47 (0.30 , 0.74)	0.0009	
Prior Use of Irinotecan							0.4322
Yes	44/ 113 (38.9)	7.9 (4.6, 11.6)	42/ 112 (37.5)	2.8 (1.9, 5.7)	0.47 (0.30 , 0.73)	0.0007	
No	36/ 107 (33.6)	11.5 (8.3, 14.9)	41/ 109 (37.6)	3.7 (2.0, 8.0)	0.32 (0.20 , 0.52)	<.0001	
Cetuximab Source							0.2304
US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (6.6, NE)	9/ 29 (31.0)	2.4 (1.0, NE)	0.14 (0.04 , 0.46)	0.0002	
EU-approved	74/ 192 (38.5)	9.2 (7.6, 12.0)	74/ 192 (38.5)	3.3 (2.0, 4.7)	0.43 (0.31 , 0.61)	<.0001	
Region							0.3801
North America	6/ 29 (20.7)	NE (6.6, NE)	9/ 29 (31.0)	2.4 (1.0, NE)	0.14 (0.04 , 0.45)	0.0002	
Europe	56/ 144 (38.9)	8.3 (7.4, 12.5)	45/ 125 (36.0)	3.1 (1.9, 8.0)	0.44 (0.29 , 0.67)	<.0001	
Rest of World	18/ 47 (38.3)	9.2 (8.3, 14.9)	29/ 67 (43.3)	3.5 (1.3, 4.7)	0.39 (0.21 , 0.72)	0.0019	
Number of Prior Regimens							0.4896
1	51/ 146 (34.9)	10.1 (8.3, 14.5)	58/ 145 (40.0)	3.5 (2.0, 4.7)	0.37 (0.25 , 0.54)	<.0001	
2+	29/ 74 (39.2)	7.9 (5.6, 12.5)	25/ 76 (32.9)	3.0 (1.7, NE)	0.47 (0.27 , 0.84)	0.0085	
Race							0.5501
Caucasian	65/ 183 (35.5)	10.1 (7.4, 14.5)	57/ 172 (33.1)	3.7 (2.4, 5.7)	0.42 (0.29 , 0.61)	<.0001	
Non-Caucasian	13/ 29 (44.8)	9.2 (2.9, 12.0)	23/ 42 (54.8)	1.5 (1.0, 3.7)	0.37 (0.18 , 0.77)	0.0058	
Age <65 years vs. >=65 years							0.3596
<65 years	51/ 137 (37.2)	8.4 (6.9, 11.6)	54/ 149 (36.2)	3.7 (1.9, 5.1)	0.44 (0.29 , 0.65)	<.0001	
>=65 years	29/ 83 (34.9)	10.3 (6.6, 14.9)	29/ 72 (40.3)	2.4 (1.9, 5.7)	0.32 (0.18 , 0.55)	<.0001	
Gender							0.1536
Male	42/ 114 (36.8)	9.2 (5.7, 14.5)	30/ 94 (31.9)	3.7 (2.8, NE)	0.51 (0.31 , 0.83)	0.0056	
Female	38/ 106 (35.8)	9.2 (7.4, 12.5)	53/ 127 (41.7)	2.4 (1.9, 3.8)	0.34 (0.22 , 0.52)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.0757
<=2	40/ 117 (34.2)	11.6 (8.3, 14.9)	45/ 123 (36.6)	3.1 (1.9, 4.7)	0.33 (0.21 , 0.52)	<.0001	
>=3	40/ 103 (38.8)	6.6 (5.7, 10.3)	38/ 98 (38.8)	3.7 (1.9, 5.7)	0.52 (0.33 , 0.82)	0.0043	
Baseline CEA							0.7533
>ULN	58/ 153 (37.9)	7.9 (6.4, 11.6)	68/ 178 (38.2)	3.1 (1.9, 4.7)	0.44 (0.30 , 0.63)	<.0001	
<=ULN	22/ 67 (32.8)	14.5 (8.3, 15.7)	15/ 42 (35.7)	3.7 (1.9, NE)	0.32 (0.16 , 0.65)	0.0011	
Baseline CRP							0.1891
>ULN	27/ 79 (34.2)	5.7 (4.4, 11.5)	31/ 90 (34.4)	3.7 (1.9, 5.1)	0.52 (0.30 , 0.88)	0.0125	
<=ULN	53/ 139 (38.1)	10.3 (8.3, 14.5)	50/ 126 (39.7)	3.1 (1.9, 8.0)	0.38 (0.25 , 0.57)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.7024
Complete resection	46/ 123 (37.4)	11.5 (6.9, 14.5)	44/ 122 (36.1)	3.1 (1.9, 5.7)	0.44 (0.29 , 0.68)	0.0002	
No resection/Partial resection	34/ 97 (35.1)	8.3 (7.4, 14.8)	39/ 99 (39.4)	3.0 (1.9, 5.1)	0.31 (0.18 , 0.51)	<.0001	
Side of tumor							0.8568
Left	30/ 83 (36.1)	9.2 (5.7, 14.5)	23/ 68 (33.8)	5.1 (1.7, NE)	0.47 (0.27 , 0.83)	0.0076	
Right	40/ 110 (36.4)	8.4 (7.4, 14.8)	45/ 119 (37.8)	3.0 (1.9, 8.0)	0.41 (0.26 , 0.65)	<.0001	
Both	6/ 11 (54.5)	5.7 (0.1, 10.3)	9/ 22 (40.9)	3.5 (1.0, 3.7)	0.34 (0.10 , 1.19)	0.0826	
Liver metastases 1							0.1655
Yes	49/ 134 (36.6)	7.6 (6.4, 10.1)	52/ 128 (40.6)	1.9 (1.3, 3.7)	0.26 (0.17 , 0.41)	<.0001	
No	31/ 86 (36.0)	14.5 (8.3, 15.7)	31/ 93 (33.3)	3.8 (3.0, NE)	0.54 (0.32 , 0.90)	0.0155	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Functional Well-being (FWB) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



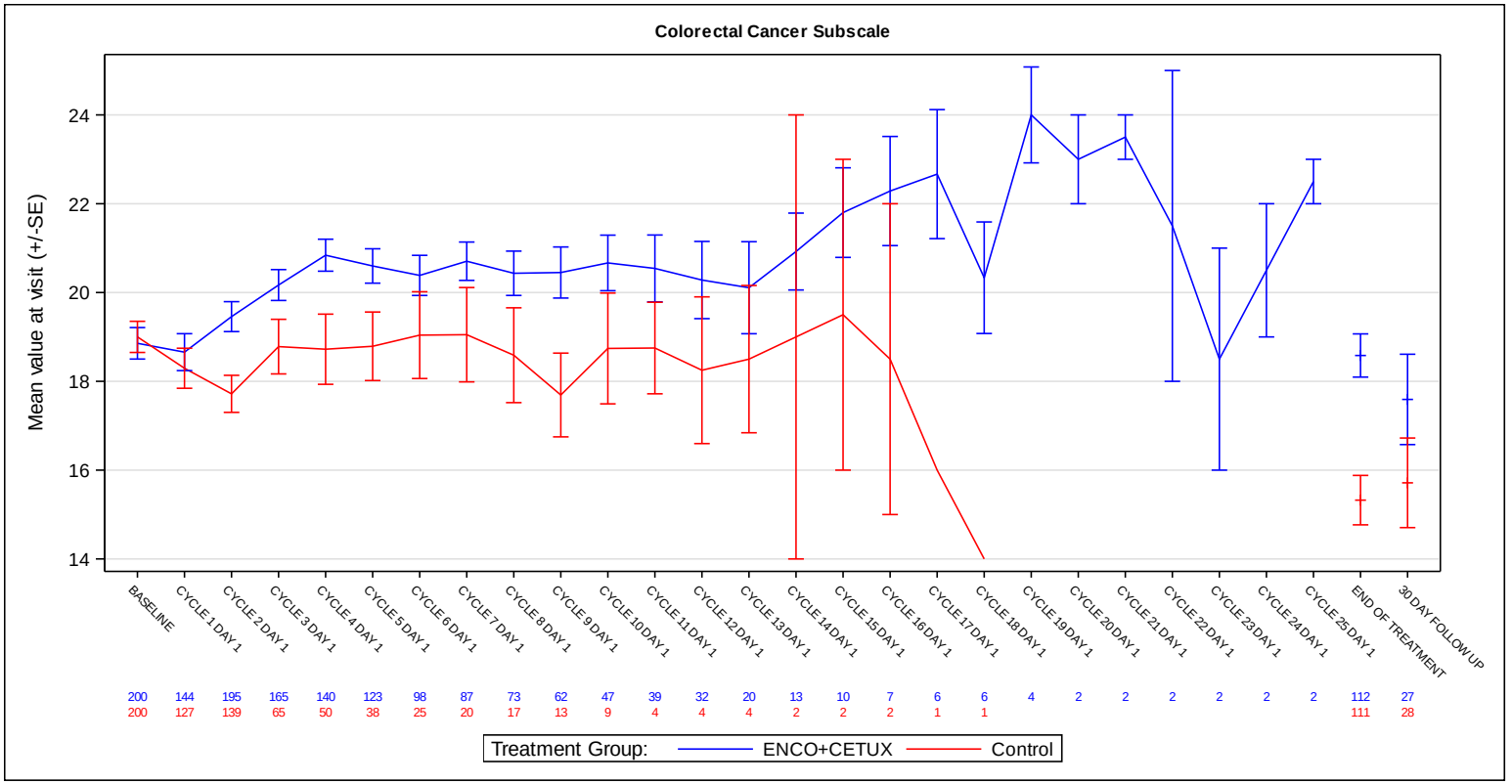
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Colorectal Cancer Subscale	BASELINE	200	18.86 (5.02)			200	19.00 (4.96)		
	CYCLE 1 DAY 1	144	18.66 (4.99)	128	-0.65 (3.18)	127	18.29 (5.08)	117	-0.86 (2.99)
	CYCLE 2 DAY 1	195	19.46 (4.70)	178	0.30 (4.42)	139	17.72 (4.92)	130	-1.73 (3.95)
	CYCLE 3 DAY 1	165	20.17 (4.46)	152	0.92 (4.30)	65	18.78 (4.96)	59	-0.17 (4.95)
	CYCLE 4 DAY 1	140	20.84 (4.26)	128	1.34 (4.33)	50	18.72 (5.59)	47	-0.40 (5.11)
	CYCLE 5 DAY 1	123	20.60 (4.29)	112	0.77 (4.41)	38	18.79 (4.75)	34	-0.29 (4.41)
	CYCLE 6 DAY 1	98	20.39 (4.47)	88	0.41 (4.43)	25	19.04 (4.89)	21	-0.86 (5.82)
	CYCLE 7 DAY 1	87	20.70 (4.03)	78	0.37 (4.33)	20	19.05 (4.75)	17	0.47 (4.74)
	CYCLE 8 DAY 1	73	20.43 (4.26)	68	-0.10 (4.39)	17	18.59 (4.40)	14	-1.86 (3.03)
	CYCLE 9 DAY 1	62	20.45 (4.53)	59	-0.79 (4.54)	13	17.69 (3.40)	10	-1.60 (2.88)
	CYCLE 10 DAY 1	47	20.67 (4.29)	46	-0.22 (4.23)	9	18.74 (3.74)	8	-0.75 (3.65)
	CYCLE 11 DAY 1	39	20.54 (4.70)	39	-0.70 (4.94)	4	18.75 (2.06)	4	-0.25 (3.59)
	CYCLE 12 DAY 1	32	20.28 (4.92)	32	-0.27 (4.65)	4	18.25 (3.30)	4	-0.75 (3.86)
	CYCLE 13 DAY 1	20	20.11 (4.63)	20	-0.40 (4.34)	4	18.50 (3.32)	4	-0.50 (3.70)
	CYCLE 14 DAY 1	13	20.92 (3.12)	13	-0.86 (2.12)	2	19.00 (7.07)	2	1.50 (0.71)
	CYCLE 15 DAY 1	10	21.80 (3.19)	10	0.60 (2.55)	2	19.50 (4.95)	2	2.00 (1.41)
	CYCLE 16 DAY 1	7	22.29 (3.25)	7	0.00 (4.28)	2	18.50 (4.95)	2	1.00 (1.41)
	CYCLE 17 DAY 1	6	22.67 (3.56)	6	0.83 (3.06)	1	16.00 (-)	1	3.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	20.33 (3.08)	6	-1.50 (3.08)	1	14.00 (-)	1	1.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	24.00 (2.16)	4	-0.50 (2.08)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	23.00 (1.41)	2	-2.50 (2.12)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	23.50 (0.71)	2	-2.00 (1.41)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	21.50 (4.95)	2	-4.00 (5.66)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	18.50 (3.54)	2	-7.00 (2.83)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	20.50 (2.12)	2	-5.00 (1.41)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	22.50 (0.71)	2	-3.00 (1.41)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	112	18.58 (5.15)	105	-1.29 (4.51)	111	15.32 (5.86)	103	-3.55 (5.28)
	30 DAY FOLLOW UP	27	17.59 (5.29)	24	-1.38 (4.35)	28	15.71 (5.34)	27	-3.00 (5.02)
	BASELINE MMRM*	190	18.98 (5.03)			167	18.97 (4.65)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Colorectal Cancer Subscale	CYCLE 1 DAY 1		0.41 (0.00, 0.83)		-1.12 (-1.61, -0.63)	1.54 (0.90, 2.18)	<.0001		
	CYCLE 2 DAY 1		0.46 (0.07, 0.86)		-1.15 (-1.60, -0.69)	1.61 (1.01, 2.21)	<.0001		
	CYCLE 3 DAY 1		0.51 (0.11, 0.91)		-1.17 (-1.66, -0.68)	1.68 (1.05, 2.32)	<.0001		
	CYCLE 4 DAY 1		0.56 (0.13, 0.98)		-1.20 (-1.78, -0.61)	1.75 (1.03, 2.48)	<.0001		
	CYCLE 5 DAY 1		0.60 (0.13, 1.07)		-1.22 (-1.94, -0.51)	1.82 (0.97, 2.68)	<.0001		
	CYCLE 6 DAY 1		0.65 (0.12, 1.17)		-1.25 (-2.11, -0.38)	1.90 (0.88, 2.91)	0.0003		
	CYCLE 7 DAY 1		0.70 (0.11, 1.28)		-1.27 (-2.30, -0.24)	1.97 (0.78, 3.15)	0.0013		
	CYCLE 8 DAY 1		0.74 (0.08, 1.40)		-1.30 (-2.49, -0.10)	2.04 (0.67, 3.40)	0.0039		
	CYCLE 9 DAY 1		0.79 (0.05, 1.53)		-1.32 (-2.69, 0.05)	2.11 (0.55, 3.66)	0.0084		
	CYCLE 10 DAY 1		0.84 (0.02, 1.65)		-1.34 (-2.89, 0.20)	2.18 (0.43, 3.93)	0.0150		
	CYCLE 11 DAY 1		0.88 (-0.02, 1.78)		-1.37 (-3.09, 0.35)	2.25 (0.31, 4.19)	0.0236		
	CYCLE 12 DAY 1		0.93 (-0.05, 1.91)		-1.39 (-3.29, 0.51)	2.32 (0.18, 4.46)	0.0337		
	CYCLE 13 DAY 1		0.98 (-0.09, 2.05)		-1.42 (-3.50, 0.66)	2.39 (0.06, 4.73)	0.0449		
	CYCLE 14 DAY 1		1.02 (-0.13, 2.18)		-1.44 (-3.70, 0.82)	2.47 (-0.07, 5.00)	0.0568		
	CYCLE 15 DAY 1		1.07 (-0.17, 2.31)		-1.47 (-3.91, 0.97)	2.54 (-0.20, 5.28)	0.0690		
	CYCLE 16 DAY 1		1.12 (-0.22, 2.45)		-1.49 (-4.11, 1.13)	2.61 (-0.33, 5.55)	0.0814		
	CYCLE 17 DAY 1		1.16 (-0.26, 2.58)		-1.52 (-4.32, 1.29)	2.68 (-0.46, 5.82)	0.0937		
	CYCLE 18 DAY 1		1.21 (-0.30, 2.72)		-1.54 (-4.53, 1.45)	2.75 (-0.59, 6.10)	0.1058		
	CYCLE 19 DAY 1		1.26 (-0.34, 2.86)		-1.56 (-4.73, 1.60)	2.82 (-0.73, 6.37)	0.1176		
	CYCLE 20 DAY 1		1.30 (-0.39, 2.99)		-1.59 (-4.94, 1.76)	2.89 (-0.86, 6.65)	0.1289		
	CYCLE 21 DAY 1		1.35 (-0.43, 3.13)		-1.61 (-5.15, 1.92)	2.96 (-0.99, 6.92)	0.1399		
	CYCLE 22 DAY 1		1.40 (-0.47, 3.27)		-1.64 (-5.35, 2.08)	3.04 (-1.12, 7.20)	0.1504		
	CYCLE 23 DAY 1		1.44 (-0.52, 3.41)		-1.66 (-5.56, 2.24)	3.11 (-1.26, 7.47)	0.1605		
	CYCLE 24 DAY 1		1.49 (-0.56, 3.54)		-1.69 (-5.77, 2.40)	3.18 (-1.39, 7.75)	0.1702		
	CYCLE 25 DAY 1		1.54 (-0.61, 3.68)		-1.71 (-5.98, 2.55)	3.25 (-1.52, 8.02)	0.1794		
	CYCLE 26 DAY 1		1.59 (-0.65, 3.82)		-1.74 (-6.18, 2.71)	3.32 (-1.66, 8.30)	0.1882		
	CYCLE 27 DAY 1		1.63 (-0.69, 3.96)		-1.76 (-6.39, 2.87)	3.39 (-1.79, 8.57)	0.1966		
	OVERALL	190	0.35 (-0.13, 0.83)	167	-1.48 (-2.23, -0.74)	1.84 (0.95, 2.72)	<.0001	0.44 (0.23, 0.65)	<.0001

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	74/ 220 (33.6)	99/ 221 (44.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.8 (7.6, 12.1)	1.9 (1.3, 2.9)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.32 (0.24 , 0.44)	
log-rank p-value	<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.32 (0.23 , 0.44)	
log-rank p-value	<.0001	

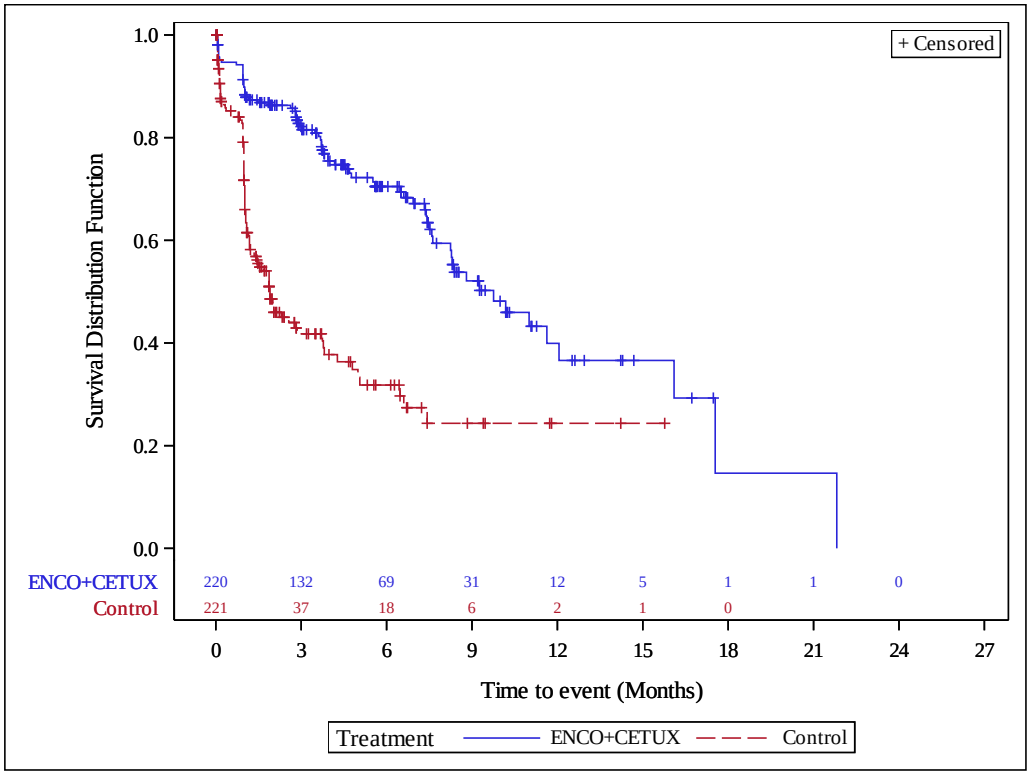
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.4765
0	43/ 113 (38.1)	9.3 (7.5, 16.1)	47/ 112 (42.0)	2.0 (1.3, 4.8)	0.33 (0.21 , 0.51)	<.0001	
1	31/ 107 (29.0)	9.8 (7.4, NE)	52/ 109 (47.7)	1.9 (1.0, 2.9)	0.31 (0.20 , 0.50)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.0622
Yes	30/ 113 (26.5)	11.6 (8.4, 16.1)	52/ 112 (46.4)	1.2 (1.0, 2.9)	0.24 (0.15 , 0.39)	<.0001	
No	44/ 107 (41.1)	8.3 (7.4, 17.5)	47/ 109 (43.1)	2.3 (1.5, 4.8)	0.42 (0.27 , 0.64)	<.0001	
Cetuximab Source							0.5957
US-licensed	7/ 28 (25.0)	7.5 (4.8, NE)	9/ 29 (31.0)	1.9 (1.0, NE)	0.17 (0.05 , 0.58)	0.0016	
EU-approved	67/ 192 (34.9)	10.2 (8.2, 16.1)	90/ 192 (46.9)	1.9 (1.3, 3.7)	0.34 (0.24 , 0.47)	<.0001	
Region							0.6922
North America	7/ 29 (24.1)	7.5 (4.8, NE)	9/ 29 (31.0)	1.9 (1.0, NE)	0.17 (0.05 , 0.56)	0.0012	
Europe	49/ 144 (34.0)	10.2 (7.6, 16.1)	61/ 125 (48.8)	2.0 (1.2, 3.8)	0.29 (0.20 , 0.44)	<.0001	
Rest of World	18/ 47 (38.3)	9.3 (4.6, NE)	29/ 67 (43.3)	1.9 (1.1, NE)	0.44 (0.24 , 0.80)	0.0063	
Number of Prior Regimens							0.4318
1	54/ 146 (37.0)	8.4 (7.6, 16.1)	68/ 145 (46.9)	1.9 (1.2, 3.8)	0.35 (0.24 , 0.50)	<.0001	
2+	20/ 74 (27.0)	9.8 (7.4, NE)	31/ 76 (40.8)	1.9 (1.1, 7.4)	0.29 (0.16 , 0.52)	<.0001	
Race							0.2780
Caucasian	62/ 183 (33.9)	10.2 (7.5, 16.1)	70/ 172 (40.7)	2.6 (1.5, 4.8)	0.35 (0.24 , 0.50)	<.0001	
Non-Caucasian	9/ 29 (31.0)	9.3 (8.2, NE)	24/ 42 (57.1)	1.1 (1.0, 1.9)	0.31 (0.14 , 0.67)	0.0020	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2812
<65 years	46/ 137 (33.6)	9.3 (7.4, 16.1)	62/ 149 (41.6)	2.6 (1.2, 4.3)	0.37 (0.25 , 0.55)	<.0001	
>=65 years	28/ 83 (33.7)	10.2 (7.5, 17.5)	37/ 72 (51.4)	1.9 (1.0, 2.0)	0.25 (0.14 , 0.42)	<.0001	
Gender							0.9304
Male	37/ 114 (32.5)	11.6 (8.3, 21.8)	41/ 94 (43.6)	2.0 (1.4, 5.1)	0.32 (0.20 , 0.51)	<.0001	
Female	37/ 106 (34.9)	8.3 (7.4, 17.5)	58/ 127 (45.7)	1.9 (1.1, 3.8)	0.33 (0.22 , 0.51)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.3641
<=2	44/ 117 (37.6)	10.2 (8.3, 16.1)	47/ 123 (38.2)	2.6 (1.3, 4.8)	0.40 (0.26 , 0.62)	<.0001	
>=3	30/ 103 (29.1)	7.6 (6.6, NE)	52/ 98 (53.1)	1.9 (1.1, 3.7)	0.26 (0.17 , 0.42)	<.0001	
Baseline CEA							0.8701
>ULN	49/ 153 (32.0)	9.3 (7.6, 11.6)	79/ 178 (44.4)	1.9 (1.2, 3.7)	0.32 (0.22 , 0.47)	<.0001	
<=ULN	25/ 67 (37.3)	12.1 (7.5, 21.8)	20/ 42 (47.6)	2.0 (1.1, 7.4)	0.33 (0.18 , 0.62)	0.0003	
Baseline CRP							0.6611
>ULN	21/ 79 (26.6)	6.6 (4.7, NE)	37/ 90 (41.1)	2.0 (1.3, 3.8)	0.34 (0.20 , 0.58)	<.0001	
<=ULN	53/ 139 (38.1)	10.2 (8.3, 16.1)	60/ 126 (47.6)	1.7 (1.1, 4.8)	0.33 (0.22 , 0.49)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.0424
Complete resection	40/ 123 (32.5)	11.6 (8.8, 21.8)	62/ 122 (50.8)	1.2 (1.0, 1.9)	0.28 (0.18 , 0.42)	<.0001	
No resection/Partial resection	34/ 97 (35.1)	7.6 (7.4, 9.8)	37/ 99 (37.4)	3.8 (1.9, 6.6)	0.40 (0.24 , 0.65)	0.0001	
Side of tumor							0.2221
Left	26/ 83 (31.3)	11.6 (7.5, 21.8)	27/ 68 (39.7)	4.8 (1.2, NE)	0.34 (0.19 , 0.61)	0.0001	
Right	41/ 110 (37.3)	8.8 (7.4, 11.0)	56/ 119 (47.1)	1.5 (1.1, 2.0)	0.36 (0.23 , 0.54)	<.0001	
Both	1/ 11 (9.1)	NE (NE , NE)	11/ 22 (50.0)	1.9 (0.2, 3.7)	0.06 (0.01 , 0.50)	0.0010	
Liver metastases 1							0.3683
Yes	41/ 134 (30.6)	8.8 (6.9, 12.1)	56/ 128 (43.8)	1.5 (1.1, 2.3)	0.25 (0.16 , 0.39)	<.0001	
No	33/ 86 (38.4)	10.2 (7.6, 17.5)	43/ 93 (46.2)	2.8 (1.7, 6.5)	0.38 (0.23 , 0.61)	<.0001	

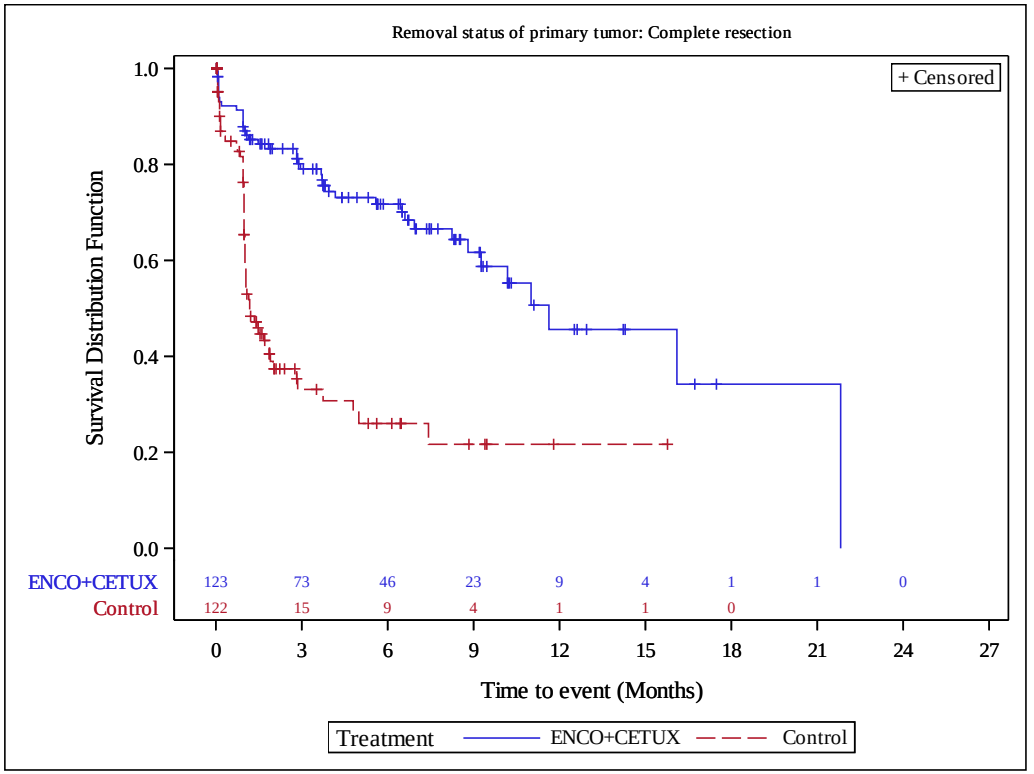
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



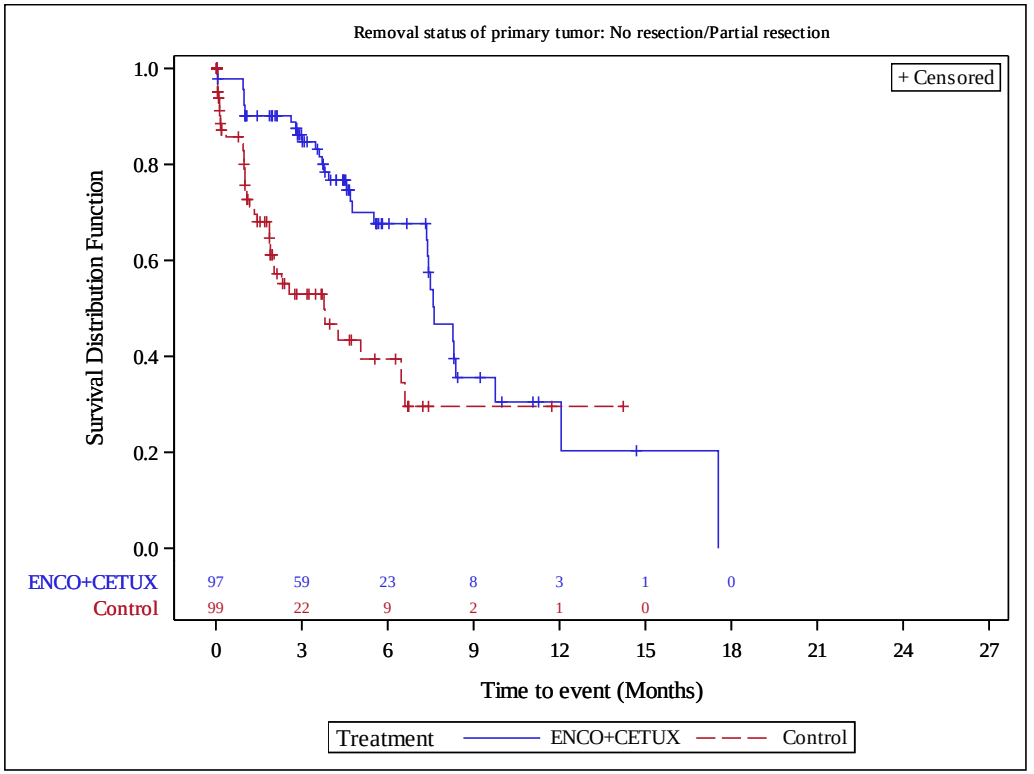
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=2 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	62/ 220 (28.2)		81/ 221 (36.7)
Median time to first event (95%-CI) (months)	11.6 (8.8, 16.9)		2.8 (1.9, 5.7)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.32 (0.22 , 0.45)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.30 (0.21 , 0.44)	
log-rank p-value		<.0001	

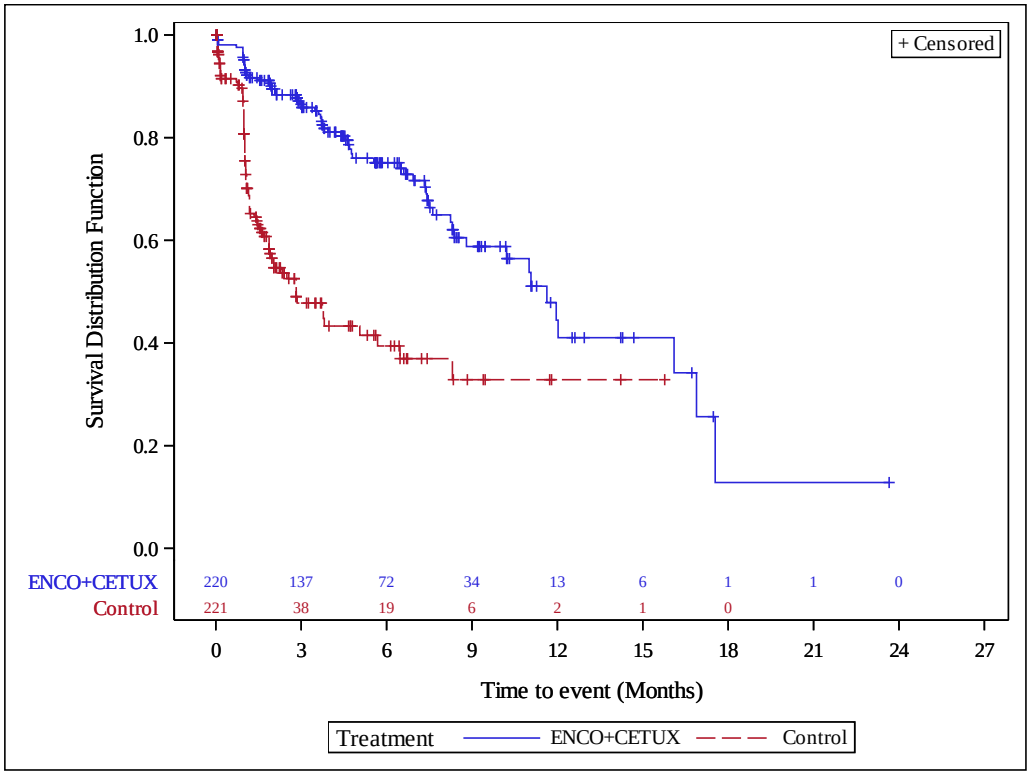
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=3 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.7973
0	34/ 113 (30.1)	12.0 (8.8, 16.9)	38/ 112 (33.9)	2.8 (1.9, NE)	0.30 (0.18 , 0.50)	<.0001	
1	28/ 107 (26.2)	10.2 (7.6, NE)	43/ 109 (39.4)	2.8 (1.2, 6.5)	0.34 (0.21 , 0.55)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.2789
Yes	28/ 113 (24.8)	11.6 (8.4, 16.9)	43/ 112 (38.4)	1.9 (1.1, 5.7)	0.27 (0.17 , 0.45)	<.0001	
No	34/ 107 (31.8)	11.1 (7.5, NE)	38/ 109 (34.9)	3.8 (2.3, 8.3)	0.36 (0.22 , 0.59)	<.0001	
Cetuximab Source							0.6800
US-licensed	6/ 28 (21.4)	7.5 (4.8, NE)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.13 (0.03 , 0.53)	0.0012	
EU-approved	56/ 192 (29.2)	12.0 (8.8, 16.9)	74/ 192 (38.5)	2.8 (1.9, 5.7)	0.33 (0.23 , 0.48)	<.0001	
Region							0.7206
North America	6/ 29 (20.7)	7.5 (4.8, NE)	7/ 29 (24.1)	3.8 (1.0, NE)	0.13 (0.03 , 0.51)	0.0009	
Europe	40/ 144 (27.8)	16.1 (8.4, 17.5)	49/ 125 (39.2)	2.9 (1.9, 6.5)	0.30 (0.19 , 0.47)	<.0001	
Rest of World	16/ 47 (34.0)	11.1 (7.4, NE)	25/ 67 (37.3)	2.8 (1.3, NE)	0.45 (0.24 , 0.85)	0.0127	
Number of Prior Regimens							0.5199
1	44/ 146 (30.1)	11.6 (8.2, 16.1)	55/ 145 (37.9)	3.7 (1.9, 6.5)	0.33 (0.22 , 0.50)	<.0001	
2+	18/ 74 (24.3)	16.9 (7.4, 16.9)	26/ 76 (34.2)	2.8 (1.1, NE)	0.30 (0.16 , 0.56)	<.0001	
Race							0.3070
Caucasian	51/ 183 (27.9)	11.6 (8.3, 17.5)	55/ 172 (32.0)	3.8 (2.3, NE)	0.35 (0.24 , 0.52)	<.0001	
Non-Caucasian	9/ 29 (31.0)	11.1 (8.2, 12.0)	23/ 42 (54.8)	1.3 (1.0, 2.8)	0.32 (0.14 , 0.69)	0.0026	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2226
<65 years	39/ 137 (28.5)	11.1 (8.3, 12.0)	51/ 149 (34.2)	2.9 (1.7, NE)	0.38 (0.25 , 0.58)	<.0001	
>=65 years	23/ 83 (27.7)	16.9 (7.6, 17.5)	30/ 72 (41.7)	2.5 (1.1, 6.5)	0.25 (0.14 , 0.44)	<.0001	
Gender							0.9051
Male	31/ 114 (27.2)	11.6 (10.2, 16.9)	34/ 94 (36.2)	3.7 (1.9, NE)	0.31 (0.19 , 0.52)	<.0001	
Female	31/ 106 (29.2)	12.0 (7.5, 17.5)	47/ 127 (37.0)	2.8 (1.3, 6.5)	0.32 (0.20 , 0.51)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.8219
<=2	36/ 117 (30.8)	11.6 (8.8, 16.9)	40/ 123 (32.5)	3.8 (1.5, NE)	0.37 (0.23 , 0.59)	<.0001	
>=3	26/ 103 (25.2)	12.0 (6.6, NE)	41/ 98 (41.8)	2.3 (1.6, 5.7)	0.29 (0.17 , 0.48)	<.0001	
Baseline CEA							0.8483
>ULN	40/ 153 (26.1)	11.1 (8.2, 16.1)	63/ 178 (35.4)	2.9 (1.9, 5.7)	0.31 (0.20 , 0.47)	<.0001	
<=ULN	22/ 67 (32.8)	12.0 (7.5, NE)	18/ 42 (42.9)	2.8 (1.1, NE)	0.35 (0.18 , 0.67)	0.0009	
Baseline CRP							0.4049
>ULN	17/ 79 (21.5)	7.4 (4.7, NE)	28/ 90 (31.1)	3.8 (1.9, 8.3)	0.41 (0.22 , 0.75)	0.0031	
<=ULN	45/ 139 (32.4)	12.0 (10.2, 16.9)	51/ 126 (40.5)	2.8 (1.4, NE)	0.31 (0.20 , 0.47)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.0507
Complete resection	34/ 123 (27.6)	12.0 (11.0, NE)	53/ 122 (43.4)	1.9 (1.1, 2.9)	0.27 (0.17 , 0.42)	<.0001	
No resection/Partial resection	28/ 97 (28.9)	8.4 (7.4, 16.9)	28/ 99 (28.3)	5.1 (2.3, NE)	0.40 (0.23 , 0.69)	0.0008	
Side of tumor							0.3505
Left	22/ 83 (26.5)	11.6 (7.5, NE)	21/ 68 (30.9)	6.5 (2.0, NE)	0.37 (0.20 , 0.69)	0.0014	
Right	35/ 110 (31.8)	11.0 (8.3, 16.1)	47/ 119 (39.5)	2.0 (1.2, 8.3)	0.34 (0.21 , 0.53)	<.0001	
Both	1/ 11 (9.1)	NE (NE , NE)	9/ 22 (40.9)	2.8 (1.1, 3.7)	0.09 (0.01 , 0.74)	0.0063	
Liver metastases 1							0.8320
Yes	36/ 134 (26.9)	11.6 (7.4, 16.9)	44/ 128 (34.4)	2.3 (1.4, 8.3)	0.26 (0.16 , 0.42)	<.0001	
No	26/ 86 (30.2)	12.0 (10.2, NE)	37/ 93 (39.8)	2.9 (1.9, NE)	0.34 (0.20 , 0.58)	<.0001	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Colorectal Cancer Subscale (CCS) Score by >=3 Points
(Full Analysis Set)



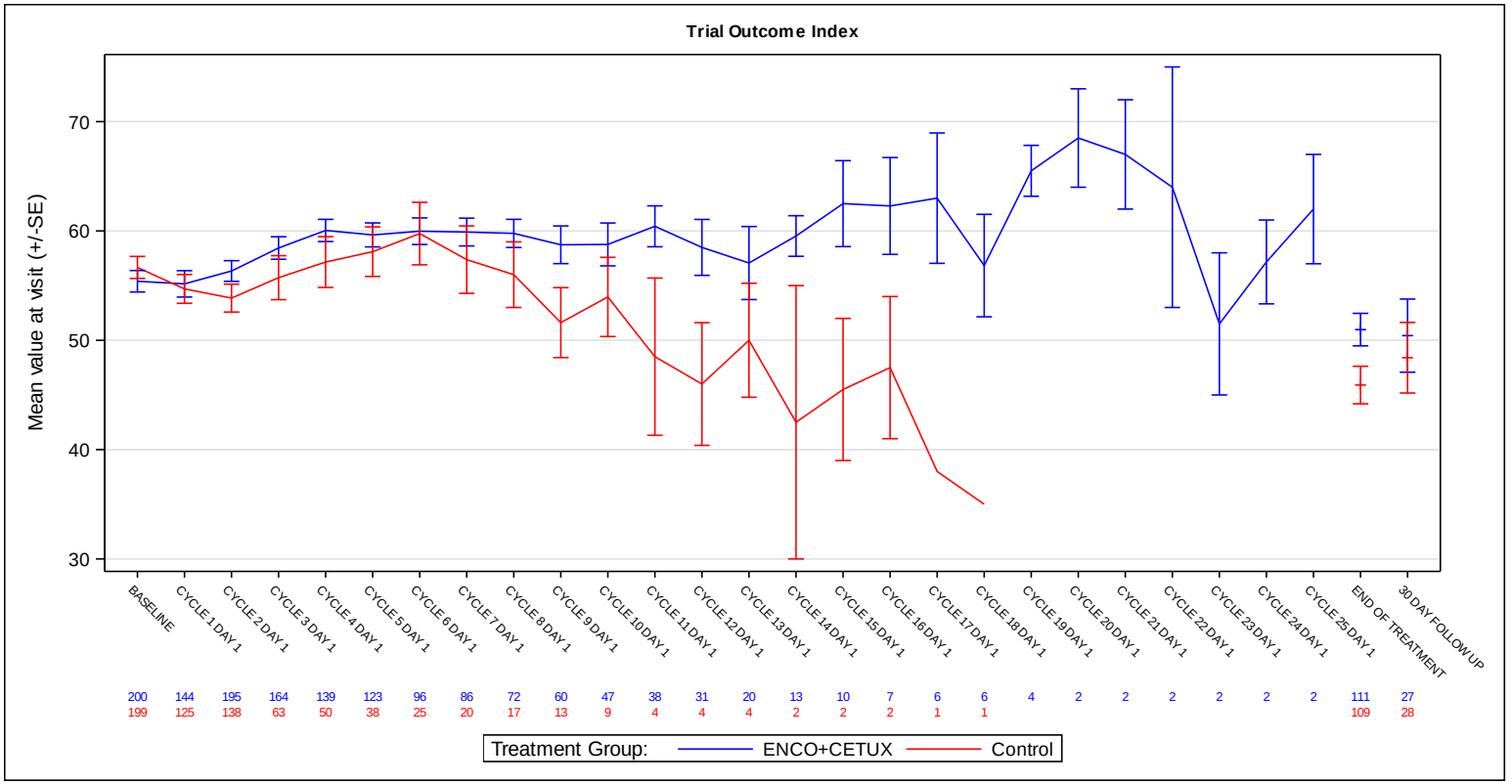
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Trial Outcome Index	BASELINE	200	55.40 (13.88)			199	56.66 (14.23)		
	CYCLE 1 DAY 1	144	55.16 (14.46)	128	-2.12 (8.01)	125	54.70 (14.68)	115	-3.22 (6.98)
	CYCLE 2 DAY 1	195	56.34 (13.22)	178	0.12 (11.39)	138	53.86 (15.00)	129	-4.26 (10.79)
	CYCLE 3 DAY 1	164	58.44 (13.14)	151	1.94 (10.68)	63	55.73 (15.97)	58	-2.22 (11.60)
	CYCLE 4 DAY 1	139	60.05 (11.95)	128	2.60 (10.44)	50	57.15 (16.43)	47	-1.57 (14.03)
	CYCLE 5 DAY 1	123	59.64 (12.15)	112	1.46 (10.09)	38	58.11 (13.97)	34	-1.38 (10.16)
	CYCLE 6 DAY 1	96	59.98 (11.90)	86	0.67 (10.56)	25	59.76 (14.30)	21	-2.29 (13.77)
	CYCLE 7 DAY 1	86	59.90 (11.78)	77	-0.12 (10.18)	20	57.38 (13.78)	17	-0.27 (13.10)
	CYCLE 8 DAY 1	72	59.78 (10.91)	67	-0.90 (9.18)	17	56.00 (12.37)	14	-6.65 (9.31)
	CYCLE 9 DAY 1	60	58.74 (13.34)	57	-3.90 (11.03)	13	51.62 (11.54)	10	-7.12 (5.62)
	CYCLE 10 DAY 1	47	58.77 (13.43)	46	-3.13 (9.54)	9	53.96 (10.86)	8	-6.27 (8.48)
	CYCLE 11 DAY 1	38	60.43 (11.54)	38	-1.90 (10.20)	4	48.50 (14.39)	4	-4.29 (10.91)
	CYCLE 12 DAY 1	31	58.49 (14.24)	31	-3.22 (9.98)	4	46.00 (11.22)	4	-6.79 (7.24)
	CYCLE 13 DAY 1	20	57.07 (14.94)	20	-4.33 (8.64)	4	50.00 (10.42)	4	-2.79 (8.30)
	CYCLE 14 DAY 1	13	59.54 (6.69)	13	-5.86 (6.65)	2	42.50 (17.68)	2	-4.00 (7.07)
	CYCLE 15 DAY 1	10	62.50 (12.43)	10	-0.90 (6.71)	2	45.50 (9.19)	2	-1.00 (15.56)
	CYCLE 16 DAY 1	7	62.29 (11.71)	7	-1.71 (8.12)	2	47.50 (9.19)	2	1.00 (15.56)
	CYCLE 17 DAY 1	6	63.00 (14.60)	6	0.50 (6.53)	1	38.00 (-)	1	9.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	56.83 (11.48)	6	-5.67 (6.89)	1	35.00 (-)	1	6.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	65.50 (4.65)	4	-6.75 (5.44)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	68.50 (6.36)	2	-5.00 (11.31)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	67.00 (7.07)	2	-6.50 (12.02)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	64.00 (15.56)	2	-9.50 (20.51)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	51.50 (9.19)	2	-22.00 (4.24)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	57.17 (5.42)	2	-16.33 (10.37)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	62.00 (7.07)	2	-11.50 (12.02)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	111	50.98 (15.66)	104	-6.71 (11.75)	109	45.90 (17.93)	101	-11.31 (15.90)
	30 DAY FOLLOW UP	27	50.43 (17.38)	24	-6.54 (12.66)	28	48.41 (17.09)	27	-10.23 (15.18)
	BASELINE MMRM*	190	55.76 (13.91)			166	56.73 (13.73)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Trial Outcome Index	CYCLE 1 DAY 1		0.41 (-0.78, 1.61)		-3.28 (-4.67, -1.89)	3.69 (1.86, 5.53)	<.0001		
	CYCLE 2 DAY 1		0.39 (-0.78, 1.56)		-3.51 (-4.84, -2.19)	3.91 (2.14, 5.68)	<.0001		
	CYCLE 3 DAY 1		0.37 (-0.82, 1.56)		-3.75 (-5.16, -2.33)	4.12 (2.27, 5.97)	<.0001		
	CYCLE 4 DAY 1		0.35 (-0.90, 1.60)		-3.98 (-5.62, -2.34)	4.33 (2.27, 6.40)	<.0001		
	CYCLE 5 DAY 1		0.33 (-1.02, 1.69)		-4.22 (-6.16, -2.27)	4.55 (2.17, 6.92)	0.0002		
	CYCLE 6 DAY 1		0.31 (-1.18, 1.80)		-4.45 (-6.76, -2.14)	4.76 (2.01, 7.51)	0.0008		
	CYCLE 7 DAY 1		0.29 (-1.35, 1.93)		-4.68 (-7.39, -1.97)	4.97 (1.80, 8.14)	0.0024		
	CYCLE 8 DAY 1		0.27 (-1.55, 2.08)		-4.92 (-8.04, -1.79)	5.19 (1.57, 8.80)	0.0053		
	CYCLE 9 DAY 1		0.25 (-1.75, 2.25)		-5.15 (-8.70, -1.60)	5.40 (1.32, 9.48)	0.0100		
	CYCLE 10 DAY 1		0.23 (-1.97, 2.42)		-5.39 (-9.37, -1.40)	5.61 (1.06, 10.16)	0.0162		
	CYCLE 11 DAY 1		0.20 (-2.19, 2.60)		-5.62 (-10.05, -1.19)	5.82 (0.79, 10.86)	0.0239		
	CYCLE 12 DAY 1		0.18 (-2.42, 2.79)		-5.85 (-10.73, -0.98)	6.04 (0.51, 11.57)	0.0327		
	CYCLE 13 DAY 1		0.16 (-2.65, 2.98)		-6.09 (-11.41, -0.76)	6.25 (0.23, 12.27)	0.0421		
	CYCLE 14 DAY 1		0.14 (-2.89, 3.17)		-6.32 (-12.10, -0.54)	6.46 (-0.06, 12.99)	0.0521		
	CYCLE 15 DAY 1		0.12 (-3.13, 3.37)		-6.56 (-12.79, -0.32)	6.68 (-0.35, 13.70)	0.0623		
	CYCLE 16 DAY 1		0.10 (-3.37, 3.57)		-6.79 (-13.48, -0.10)	6.89 (-0.64, 14.42)	0.0725		
	CYCLE 17 DAY 1		0.08 (-3.61, 3.77)		-7.02 (-14.17, 0.12)	7.10 (-0.94, 15.14)	0.0826		
	CYCLE 18 DAY 1		0.06 (-3.85, 3.97)		-7.26 (-14.86, 0.34)	7.32 (-1.23, 15.86)	0.0925		
	CYCLE 19 DAY 1		0.04 (-4.10, 4.17)		-7.49 (-15.55, 0.57)	7.53 (-1.53, 16.59)	0.1021		
	CYCLE 20 DAY 1		0.02 (-4.34, 4.38)		-7.73 (-16.25, 0.79)	7.74 (-1.83, 17.31)	0.1114		
	CYCLE 21 DAY 1		-0.01 (-4.59, 4.58)		-7.96 (-16.94, 1.02)	7.96 (-2.13, 18.04)	0.1204		
	CYCLE 22 DAY 1		-0.03 (-4.84, 4.79)		-8.19 (-17.63, 1.25)	8.17 (-2.43, 18.76)	0.1290		
	CYCLE 23 DAY 1		-0.05 (-5.09, 4.99)		-8.43 (-18.33, 1.47)	8.38 (-2.73, 19.49)	0.1373		
	CYCLE 24 DAY 1		-0.07 (-5.34, 5.20)		-8.66 (-19.02, 1.70)	8.59 (-3.03, 20.22)	0.1452		
	CYCLE 25 DAY 1		-0.09 (-5.59, 5.41)		-8.90 (-19.72, 1.93)	8.81 (-3.33, 20.95)	0.1528		
	CYCLE 26 DAY 1		-0.11 (-5.84, 5.62)		-9.13 (-20.42, 2.15)	9.02 (-3.63, 21.67)	0.1600		
	CYCLE 27 DAY 1		-0.13 (-6.09, 5.82)		-9.36 (-21.11, 2.38)	9.23 (-3.94, 22.40)	0.1669		
	OVERALL	190	-0.23 (-1.61, 1.16)	166	-4.81 (-6.83, -2.80)	4.59 (2.15, 7.03)	0.0003	0.40 (0.19, 0.61)	0.0002

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=4 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	98/ 220 (44.5)		106/ 221 (48.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	7.6 (5.7, 9.2)		1.9 (1.1, 3.0)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.37 (0.28 , 0.49)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.35 (0.26 , 0.47)	
log-rank p-value		<.0001	

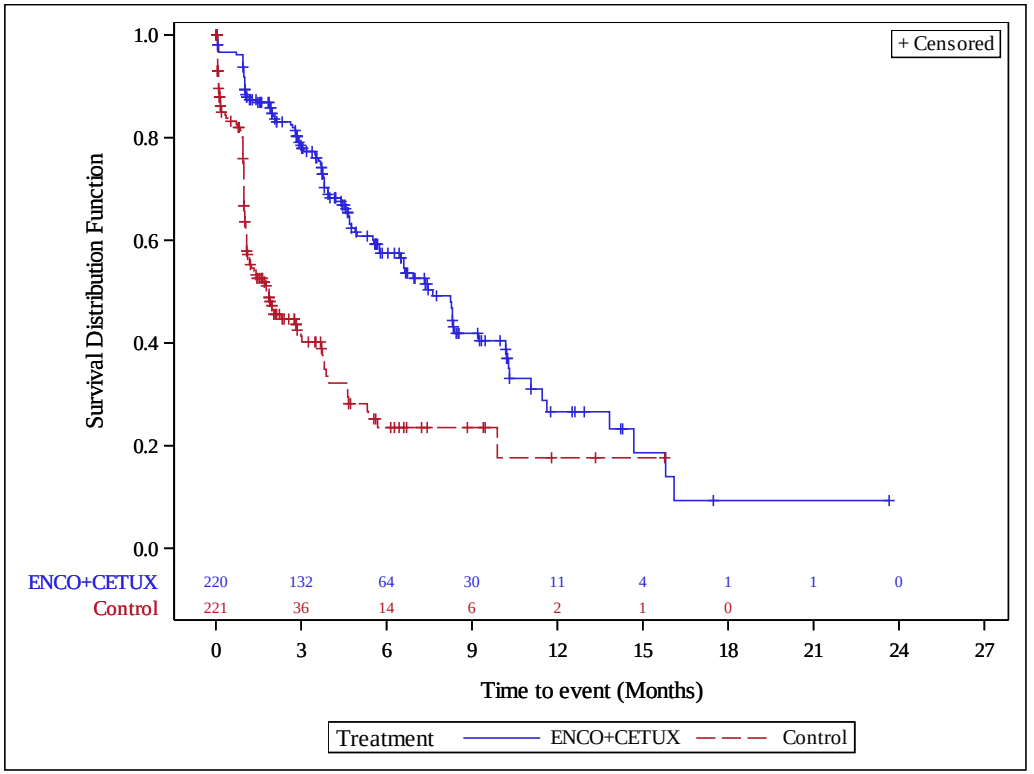
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=4 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.5920
0	56/ 113 (49.6)	8.2 (5.6, 10.2)	51/ 112 (45.5)	2.0 (1.2, 3.8)	0.37 (0.25 , 0.55)	<.0001	
1	42/ 107 (39.3)	7.6 (4.6, 10.3)	55/ 109 (50.5)	1.2 (1.0, 3.7)	0.36 (0.24 , 0.55)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.4366
Yes	50/ 113 (44.2)	6.6 (4.4, 9.2)	58/ 112 (51.8)	1.1 (1.0, 1.9)	0.34 (0.23 , 0.50)	<.0001	
No	48/ 107 (44.9)	8.3 (6.6, 11.5)	48/ 109 (44.0)	3.0 (1.7, 4.6)	0.40 (0.27 , 0.61)	<.0001	
Cetuximab Source							0.7105
US-licensed	10/ 28 (35.7)	6.9 (3.1, 10.2)	8/ 29 (27.6)	3.8 (1.0, NE)	0.32 (0.11 , 0.90)	0.0248	
EU-approved	88/ 192 (45.8)	7.6 (5.6, 9.2)	98/ 192 (51.0)	1.9 (1.1, 3.0)	0.37 (0.28 , 0.50)	<.0001	
Region							0.9637
North America	10/ 29 (34.5)	6.9 (3.1, 10.2)	8/ 29 (27.6)	3.8 (1.0, NE)	0.31 (0.11 , 0.87)	0.0203	
Europe	63/ 144 (43.8)	7.6 (5.7, 10.3)	61/ 125 (48.8)	2.0 (1.2, 3.9)	0.36 (0.25 , 0.52)	<.0001	
Rest of World	25/ 47 (53.2)	8.2 (3.7, 9.2)	37/ 67 (55.2)	1.1 (1.0, 2.3)	0.39 (0.23 , 0.67)	0.0004	
Number of Prior Regimens							0.8701
1	62/ 146 (42.5)	8.3 (6.5, 11.5)	70/ 145 (48.3)	2.0 (1.2, 3.8)	0.36 (0.25 , 0.52)	<.0001	
2+	36/ 74 (48.6)	6.6 (4.6, 8.4)	36/ 76 (47.4)	1.2 (1.0, 2.8)	0.38 (0.23 , 0.62)	<.0001	
Race							0.1355
Caucasian	81/ 183 (44.3)	7.4 (5.6, 10.3)	74/ 172 (43.0)	2.8 (1.4, 3.9)	0.40 (0.29 , 0.56)	<.0001	
Non-Caucasian	14/ 29 (48.3)	8.3 (2.8, NE)	30/ 42 (71.4)	1.0 (1.0, 1.1)	0.28 (0.14 , 0.55)	<.0001	
Age <65 years vs. >=65 years							0.3456
<65 years	59/ 137 (43.1)	8.3 (5.7, 10.2)	67/ 149 (45.0)	2.3 (1.2, 3.7)	0.40 (0.28 , 0.57)	<.0001	
>=65 years	39/ 83 (47.0)	6.6 (4.7, 13.8)	39/ 72 (54.2)	1.0 (1.0, 2.0)	0.33 (0.21 , 0.52)	<.0001	
Gender							0.8707
Male	48/ 114 (42.1)	8.3 (4.7, 11.5)	45/ 94 (47.9)	2.0 (1.1, 3.7)	0.37 (0.24 , 0.57)	<.0001	
Female	50/ 106 (47.2)	7.4 (5.6, 9.2)	61/ 127 (48.0)	1.4 (1.1, 3.7)	0.37 (0.25 , 0.54)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.3159
<=2	52/ 117 (44.4)	9.2 (6.6, 11.5)	55/ 123 (44.7)	1.9 (1.1, 3.0)	0.34 (0.23 , 0.50)	<.0001	
>=3	46/ 103 (44.7)	5.7 (4.6, 7.5)	51/ 98 (52.0)	1.9 (1.1, 3.7)	0.43 (0.28 , 0.64)	<.0001	
Baseline CEA							0.7074
>ULN	69/ 153 (45.1)	6.6 (4.8, 8.3)	85/ 178 (47.8)	1.9 (1.1, 3.7)	0.39 (0.28 , 0.54)	<.0001	
<=ULN	29/ 67 (43.3)	9.2 (6.5, 13.8)	21/ 42 (50.0)	1.7 (1.0, 4.7)	0.32 (0.18 , 0.58)	0.0001	
Baseline CRP							0.3050
>ULN	31/ 79 (39.2)	4.7 (3.8, 10.3)	40/ 90 (44.4)	1.9 (1.2, 3.7)	0.44 (0.27 , 0.72)	0.0007	
<=ULN	67/ 139 (48.2)	8.3 (6.6, 10.3)	64/ 126 (50.8)	1.4 (1.0, 3.8)	0.35 (0.25 , 0.51)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.0992
Complete resection	52/ 123 (42.3)	10.3 (6.6, 11.6)	62/ 122 (50.8)	1.2 (1.0, 3.0)	0.33 (0.22 , 0.48)	<.0001	
No resection/Partial resection	46/ 97 (47.4)	6.5 (4.6, 8.3)	44/ 99 (44.4)	2.0 (1.2, 3.8)	0.41 (0.26 , 0.64)	<.0001	
Side of tumor							0.8765
Left	30/ 83 (36.1)	8.2 (6.6, 11.6)	30/ 68 (44.1)	3.7 (1.2, 4.6)	0.32 (0.19 , 0.55)	<.0001	
Right	55/ 110 (50.0)	6.6 (4.6, 8.4)	59/ 119 (49.6)	1.2 (1.0, 2.3)	0.41 (0.28 , 0.60)	<.0001	
Both	7/ 11 (63.6)	3.8 (0.1, NE)	12/ 22 (54.5)	1.1 (0.2, 3.7)	0.42 (0.14 , 1.22)	0.1014	
Liver metastases 1							0.1084
Yes	55/ 134 (41.0)	6.6 (4.7, 8.3)	61/ 128 (47.7)	1.2 (1.1, 2.3)	0.25 (0.17 , 0.37)	<.0001	
No	43/ 86 (50.0)	8.3 (5.7, 11.5)	45/ 93 (48.4)	3.0 (1.7, 4.0)	0.48 (0.31 , 0.74)	0.0009	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=4 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=6 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	86/ 220 (39.1)		98/ 221 (44.3)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.2 (7.5, 11.5)		2.0 (1.9, 3.8)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.36 (0.26 , 0.48)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.33 (0.24 , 0.45)	
log-rank p-value		<.0001	

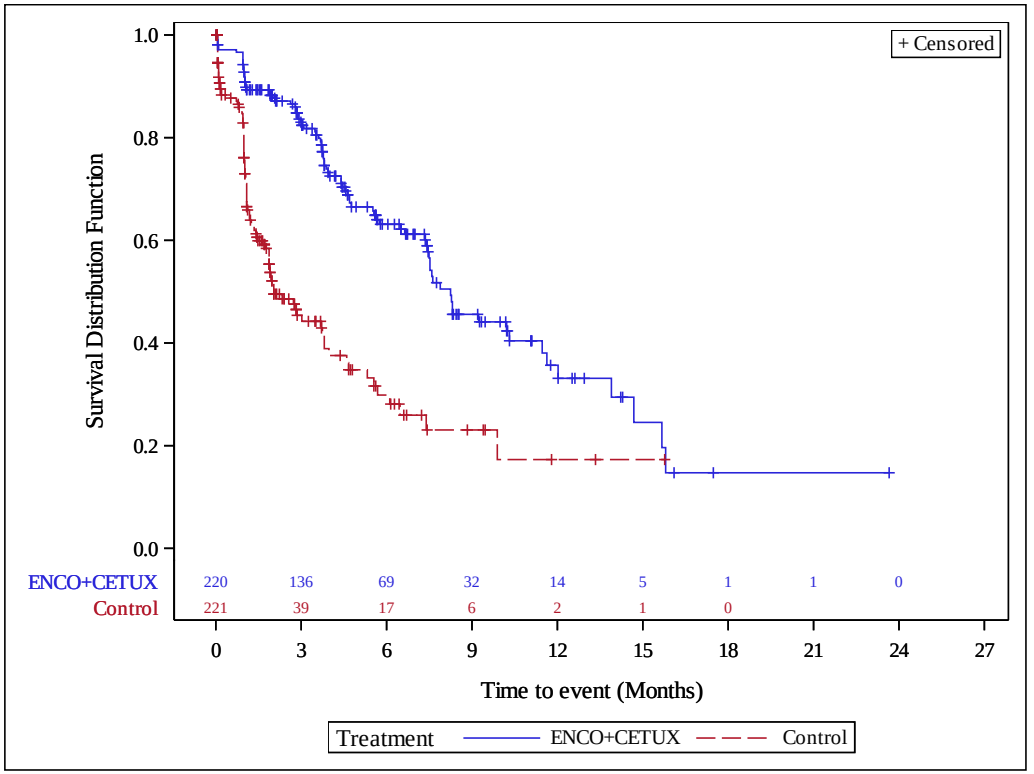
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=6 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9162
0	49/ 113 (43.4)	8.3 (7.5, 12.0)	48/ 112 (42.9)	2.7 (1.7, 3.8)	0.33 (0.22 , 0.51)	<.0001	
1	37/ 107 (34.6)	7.6 (6.5, 15.8)	50/ 109 (45.9)	2.0 (1.1, 5.7)	0.36 (0.23 , 0.57)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.3633
Yes	43/ 113 (38.1)	7.5 (4.7, 10.2)	54/ 112 (48.2)	1.9 (1.1, 2.8)	0.31 (0.20 , 0.47)	<.0001	
No	43/ 107 (40.2)	8.3 (7.5, 15.7)	44/ 109 (40.4)	3.7 (1.9, 6.5)	0.39 (0.25 , 0.61)	<.0001	
Cetuximab Source							0.8219
US-licensed	8/ 28 (28.6)	7.5 (6.6, 10.2)	8/ 29 (27.6)	3.8 (1.0, NE)	0.24 (0.08 , 0.74)	0.0081	
EU-approved	78/ 192 (40.6)	8.2 (7.4, 11.5)	90/ 192 (46.9)	2.0 (1.9, 3.7)	0.36 (0.27 , 0.50)	<.0001	
Region							0.9440
North America	8/ 29 (27.6)	7.5 (6.6, 10.2)	8/ 29 (27.6)	3.8 (1.0, NE)	0.23 (0.07 , 0.72)	0.0065	
Europe	55/ 144 (38.2)	8.3 (7.5, 13.9)	56/ 125 (44.8)	2.8 (1.9, 4.7)	0.34 (0.23 , 0.51)	<.0001	
Rest of World	23/ 47 (48.9)	8.2 (3.7, 12.0)	34/ 67 (50.7)	1.9 (1.1, 3.7)	0.40 (0.23 , 0.70)	0.0009	
Number of Prior Regimens							0.8811
1	55/ 146 (37.7)	8.3 (7.5, 12.0)	65/ 145 (44.8)	2.9 (1.9, 4.6)	0.35 (0.24 , 0.51)	<.0001	
2+	31/ 74 (41.9)	7.5 (4.7, 10.2)	33/ 76 (43.4)	1.5 (1.1, 3.7)	0.34 (0.20 , 0.58)	<.0001	
Race							0.2242
Caucasian	71/ 183 (38.8)	7.9 (7.4, 11.5)	68/ 172 (39.5)	3.0 (1.9, 4.7)	0.38 (0.27 , 0.54)	<.0001	
Non-Caucasian	13/ 29 (44.8)	8.3 (3.5, 12.0)	28/ 42 (66.7)	1.1 (1.0, 2.0)	0.28 (0.14 , 0.58)	0.0003	
Age <65 years vs. >=65 years							0.9192
<65 years	50/ 137 (36.5)	8.3 (7.5, 11.5)	65/ 149 (43.6)	2.7 (1.5, 3.8)	0.35 (0.24 , 0.51)	<.0001	
>=65 years	36/ 83 (43.4)	7.5 (5.7, 15.7)	33/ 72 (45.8)	2.0 (1.1, 5.7)	0.37 (0.23 , 0.61)	<.0001	
Gender							0.6140
Male	45/ 114 (39.5)	8.3 (5.5, 11.6)	42/ 94 (44.7)	2.3 (1.7, 5.3)	0.39 (0.25 , 0.60)	<.0001	
Female	41/ 106 (38.7)	7.9 (7.5, 14.7)	56/ 127 (44.1)	2.0 (1.3, 3.8)	0.32 (0.21 , 0.49)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.3585
<=2	46/ 117 (39.3)	9.2 (7.9, 13.9)	51/ 123 (41.5)	2.0 (1.4, 5.3)	0.32 (0.21 , 0.49)	<.0001	
>=3	40/ 103 (38.8)	7.4 (4.7, 12.0)	47/ 98 (48.0)	2.0 (1.4, 4.0)	0.41 (0.27 , 0.64)	<.0001	
Baseline CEA							0.5460
>ULN	61/ 153 (39.9)	7.5 (5.7, 10.3)	78/ 178 (43.8)	1.9 (1.4, 3.8)	0.39 (0.27 , 0.55)	<.0001	
<=ULN	25/ 67 (37.3)	10.2 (7.5, 15.7)	20/ 42 (47.6)	2.3 (1.1, 7.4)	0.27 (0.14 , 0.52)	<.0001	
Baseline CRP							0.2664
>ULN	28/ 79 (35.4)	5.7 (4.0, 8.3)	38/ 90 (42.2)	2.3 (1.9, 3.8)	0.44 (0.26 , 0.72)	0.0009	
<=ULN	58/ 139 (41.7)	9.2 (7.5, 13.9)	58/ 126 (46.0)	2.0 (1.3, 4.7)	0.34 (0.23 , 0.50)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.1642
Complete resection	45/ 123 (36.6)	11.5 (7.5, 15.8)	56/ 122 (45.9)	1.9 (1.2, 4.0)	0.33 (0.22 , 0.49)	<.0001	
No resection/Partial resection	41/ 97 (42.3)	7.5 (5.5, 8.3)	42/ 99 (42.4)	2.9 (1.9, 4.6)	0.37 (0.23 , 0.58)	<.0001	
Side of tumor							0.8352
Left	27/ 83 (32.5)	7.6 (7.5, NE)	28/ 68 (41.2)	4.0 (1.7, 6.5)	0.29 (0.16 , 0.51)	<.0001	
Right	47/ 110 (42.7)	7.9 (5.5, 12.0)	53/ 119 (44.5)	1.9 (1.3, 4.7)	0.39 (0.26 , 0.59)	<.0001	
Both	6/ 11 (54.5)	5.7 (0.1, NE)	12/ 22 (54.5)	1.1 (0.8, 3.7)	0.34 (0.11 , 1.09)	0.0587	
Liver metastases 1							0.1304
Yes	49/ 134 (36.6)	7.6 (5.5, 11.6)	58/ 128 (45.3)	1.5 (1.2, 2.9)	0.25 (0.16 , 0.38)	<.0001	
No	37/ 86 (43.0)	9.2 (7.5, 15.7)	40/ 93 (43.0)	3.7 (2.0, 6.1)	0.46 (0.29 , 0.73)	0.0007	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in FACT-C Trial Outcome Index (TOI) Score by >=6 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30 Completion Rate by Visit
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)	
Visit	Number of patients still on treatment*	Completed at least 1 question (%)	Number of patients still on treatment*	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	220	202 (91.8)	221	200 (90.5)
CYCLE 1 DAY 1	219	150 (68.5)	212	133 (62.7)
CYCLE 2 DAY 1	208	198 (95.2)	162	141 (87.0)
CYCLE 3 DAY 1	182	170 (93.4)	78	67 (85.9)
CYCLE 4 DAY 1	160	143 (89.4)	58	50 (86.2)
CYCLE 5 DAY 1	134	125 (93.3)	43	39 (90.7)
CYCLE 6 DAY 1	106	99 (93.4)	30	26 (86.7)
CYCLE 7 DAY 1	94	88 (93.6)	24	20 (83.3)
CYCLE 8 DAY 1	82	75 (91.5)	19	17 (89.5)
CYCLE 9 DAY 1	69	62 (89.9)	16	13 (81.3)
CYCLE 10 DAY 1	53	47 (88.7)	11	9 (81.8)
CYCLE 11 DAY 1	44	41 (93.2)	6	4 (66.7)
CYCLE 12 DAY 1	36	32 (88.9)	6	4 (66.7)
CYCLE 13 DAY 1	23	20 (87.0)	5	4 (80.0)
CYCLE 14 DAY 1	14	13 (92.9)	4	2 (50.0)
CYCLE 15 DAY 1	11	10 (90.9)	3	2 (66.7)
CYCLE 16 DAY 1	10	7 (70.0)	2	2 (100.0)
CYCLE 17 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 18 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 19 DAY 1	6	4 (66.7)	0	
CYCLE 20 DAY 1	3	2 (66.7)	0	
CYCLE 21 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 22 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 23 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 24 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 25 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 26 DAY 1	1	0 (0.0)	0	
END OF TREATMENT	142	115 (81.0)	184	115 (62.5)
30 DAY FOLLOW UP		37		47

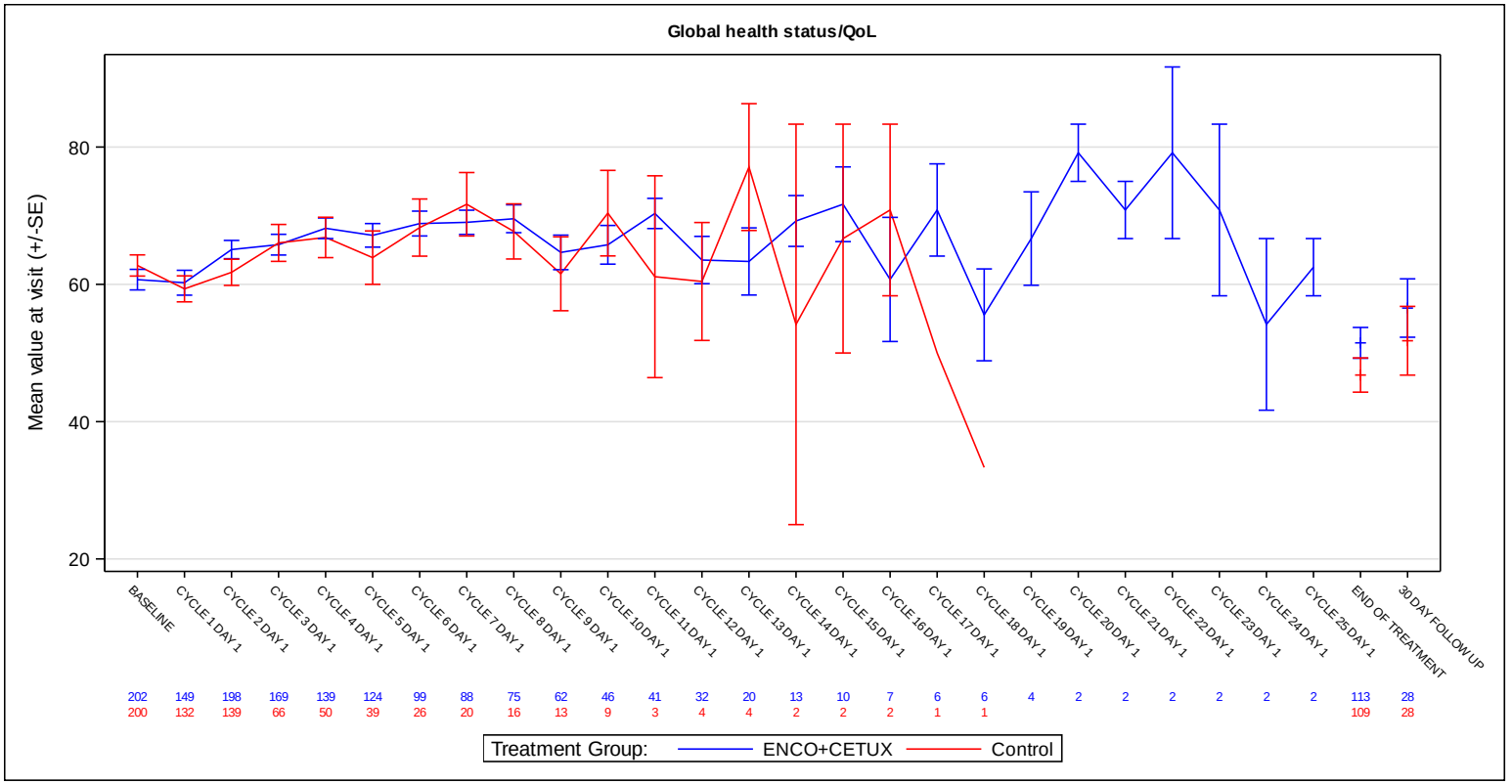
* Not treated Patients are counted as patients still on treatment until their collected date of CRF form End of Treatment.
BASELINE is the assessment on or prior to randomization. Patients where assessment on CYCLE 1 DAY 1 is on randomization are counted in BASELINE visit only: ENCO+CETUX 52, Control 51.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Global health status/QoL	BASELINE	202	60.68 (21.28)			200	62.75 (21.82)		
	CYCLE 1 DAY 1	149	60.23 (22.11)	133	-4.32 (16.27)	132	59.34 (21.75)	120	-3.40 (15.60)
	CYCLE 2 DAY 1	198	65.07 (18.74)	182	3.57 (18.48)	139	61.75 (22.47)	130	-1.60 (22.14)
	CYCLE 3 DAY 1	169	65.78 (19.61)	158	3.22 (19.50)	66	66.04 (21.84)	60	1.94 (23.79)
	CYCLE 4 DAY 1	139	68.17 (17.70)	130	3.85 (21.07)	50	66.83 (20.79)	47	3.19 (22.56)
	CYCLE 5 DAY 1	124	67.14 (19.14)	115	2.46 (21.49)	39	63.89 (24.28)	35	-3.10 (23.58)
	CYCLE 6 DAY 1	99	68.86 (18.00)	92	2.90 (21.38)	26	68.27 (21.22)	22	-3.41 (19.19)
	CYCLE 7 DAY 1	88	69.03 (16.57)	82	2.85 (20.00)	20	71.67 (20.66)	17	0.98 (15.83)
	CYCLE 8 DAY 1	75	69.56 (17.57)	72	2.08 (18.65)	16	67.71 (16.07)	13	-7.69 (26.89)
	CYCLE 9 DAY 1	62	64.65 (19.83)	60	-3.61 (22.31)	13	61.54 (19.41)	10	-9.17 (14.93)
	CYCLE 10 DAY 1	46	65.76 (19.10)	45	-2.41 (18.69)	9	70.37 (18.69)	8	-1.04 (19.13)
	CYCLE 11 DAY 1	41	70.33 (14.07)	41	0.81 (17.36)	3	61.11 (25.46)	3	11.11 (20.97)
	CYCLE 12 DAY 1	32	63.54 (19.49)	32	-3.13 (15.80)	4	60.42 (17.18)	4	0.00 (32.63)
	CYCLE 13 DAY 1	20	63.33 (21.86)	20	-1.25 (15.60)	4	77.08 (18.48)	4	16.67 (22.57)
	CYCLE 14 DAY 1	13	69.23 (13.34)	13	-4.49 (13.44)	2	54.17 (41.25)	2	16.67 (11.79)
	CYCLE 15 DAY 1	10	71.67 (17.21)	10	0.00 (14.16)	2	66.67 (23.57)	2	29.17 (29.46)
	CYCLE 16 DAY 1	7	60.71 (23.92)	7	-9.52 (16.27)	2	70.83 (17.68)	2	33.33 (35.36)
	CYCLE 17 DAY 1	6	70.83 (16.46)	6	2.78 (13.61)	1	50.00 (-)	1	50.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	55.56 (16.39)	6	-12.50 (12.64)	1	33.33 (-)	1	33.33 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	66.67 (13.61)	4	-10.42 (7.98)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	79.17 (5.89)	2	0.00 (11.79)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	70.83 (5.89)	2	-8.33 (11.79)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	79.17 (17.68)	2	-0.00 (23.57)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	70.83 (17.68)	2	-8.33 (11.79)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	54.17 (17.68)	2	-25.00 (11.79)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	62.50 (5.89)	2	-16.67 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	51.47 (23.89)	105	-12.78 (21.34)	109	46.79 (26.06)	101	-14.93 (27.44)
	30 DAY FOLLOW UP	28	56.55 (22.49)	25	-8.33 (17.01)	28	51.79 (26.48)	27	-20.06 (24.49)
	BASELINE MMRM*	193	61.66 (20.82)			166	62.30 (21.78)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Global health status/QoL	CYCLE 1 DAY 1		2.13 (0.12, 4.14)		-2.33 (-4.73, 0.06)	4.46 (1.33, 7.59)	0.0053		
	CYCLE 2 DAY 1		1.98 (0.08, 3.88)		-2.35 (-4.55, -0.15)	4.33 (1.42, 7.24)	0.0036		
	CYCLE 3 DAY 1		1.83 (-0.02, 3.68)		-2.37 (-4.62, -0.12)	4.20 (1.29, 7.11)	0.0049		
	CYCLE 4 DAY 1		1.68 (-0.19, 3.55)		-2.39 (-4.92, 0.14)	4.07 (0.92, 7.22)	0.0115		
	CYCLE 5 DAY 1		1.53 (-0.43, 3.50)		-2.41 (-5.39, 0.58)	3.94 (0.37, 7.51)	0.0308		
	CYCLE 6 DAY 1		1.38 (-0.74, 3.50)		-2.43 (-5.96, 1.11)	3.81 (-0.32, 7.93)	0.0700		
	CYCLE 7 DAY 1		1.23 (-1.09, 3.55)		-2.44 (-6.60, 1.72)	3.68 (-1.08, 8.44)	0.1288		
	CYCLE 8 DAY 1		1.08 (-1.48, 3.64)		-2.46 (-7.28, 2.36)	3.55 (-1.91, 9.00)	0.2000		
	CYCLE 9 DAY 1		0.93 (-1.89, 3.76)		-2.48 (-7.98, 3.02)	3.41 (-2.77, 9.60)	0.2754		
	CYCLE 10 DAY 1		0.78 (-2.33, 3.90)		-2.50 (-8.70, 3.70)	3.28 (-3.65, 10.22)	0.3491		
	CYCLE 11 DAY 1		0.63 (-2.78, 4.05)		-2.52 (-9.43, 4.39)	3.15 (-4.55, 10.86)	0.4180		
	CYCLE 12 DAY 1		0.49 (-3.25, 4.22)		-2.54 (-10.17, 5.09)	3.02 (-5.47, 11.51)	0.4807		
	CYCLE 13 DAY 1		0.34 (-3.72, 4.39)		-2.56 (-10.91, 5.80)	2.89 (-6.39, 12.18)	0.5370		
	CYCLE 14 DAY 1		0.19 (-4.20, 4.57)		-2.57 (-11.66, 6.51)	2.76 (-7.32, 12.85)	0.5872		
	CYCLE 15 DAY 1		0.04 (-4.69, 4.76)		-2.59 (-12.41, 7.22)	2.63 (-8.26, 13.52)	0.6319		
	CYCLE 16 DAY 1		-0.11 (-5.18, 4.95)		-2.61 (-13.16, 7.94)	2.50 (-9.20, 14.20)	0.6717		
	CYCLE 17 DAY 1		-0.26 (-5.67, 5.14)		-2.63 (-13.92, 8.66)	2.37 (-10.15, 14.88)	0.7073		
	CYCLE 18 DAY 1		-0.41 (-6.16, 5.34)		-2.65 (-14.68, 9.38)	2.24 (-11.09, 15.57)	0.7391		
	CYCLE 19 DAY 1		-0.56 (-6.66, 5.54)		-2.67 (-15.44, 10.11)	2.11 (-12.05, 16.26)	0.7676		
	CYCLE 20 DAY 1		-0.71 (-7.16, 5.74)		-2.69 (-16.20, 10.83)	1.98 (-13.00, 16.95)	0.7933		
	CYCLE 21 DAY 1		-0.86 (-7.67, 5.95)		-2.70 (-16.96, 11.55)	1.84 (-13.95, 17.64)	0.8166		
	CYCLE 22 DAY 1		-1.01 (-8.17, 6.15)		-2.72 (-17.73, 12.28)	1.71 (-14.91, 18.33)	0.8377		
	CYCLE 23 DAY 1		-1.16 (-8.68, 6.36)		-2.74 (-18.49, 13.01)	1.58 (-15.86, 19.03)	0.8570		
	CYCLE 24 DAY 1		-1.31 (-9.18, 6.57)		-2.76 (-19.26, 13.73)	1.45 (-16.82, 19.73)	0.8746		
	CYCLE 25 DAY 1		-1.46 (-9.69, 6.77)		-2.78 (-20.02, 14.46)	1.32 (-17.78, 20.42)	0.8907		
	CYCLE 26 DAY 1		-1.61 (-10.20, 6.98)		-2.80 (-20.79, 15.19)	1.19 (-18.74, 21.12)	0.9055		
	CYCLE 27 DAY 1		-1.76 (-10.71, 7.19)		-2.82 (-21.55, 15.92)	1.06 (-19.70, 21.82)	0.9192		
	OVERALL	193	0.29 (-1.70, 2.29)	166	-3.62 (-6.69, -0.55)	3.92 (0.26, 7.57)	0.0360	0.23 (0.02, 0.44)	0.0311

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	81/ 220 (36.8)		78/ 221 (35.3)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.2 (7.5, 11.3)		3.7 (2.8, 5.6)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.43 (0.31 , 0.59)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.42 (0.30 , 0.58)	
log-rank p-value		<.0001	

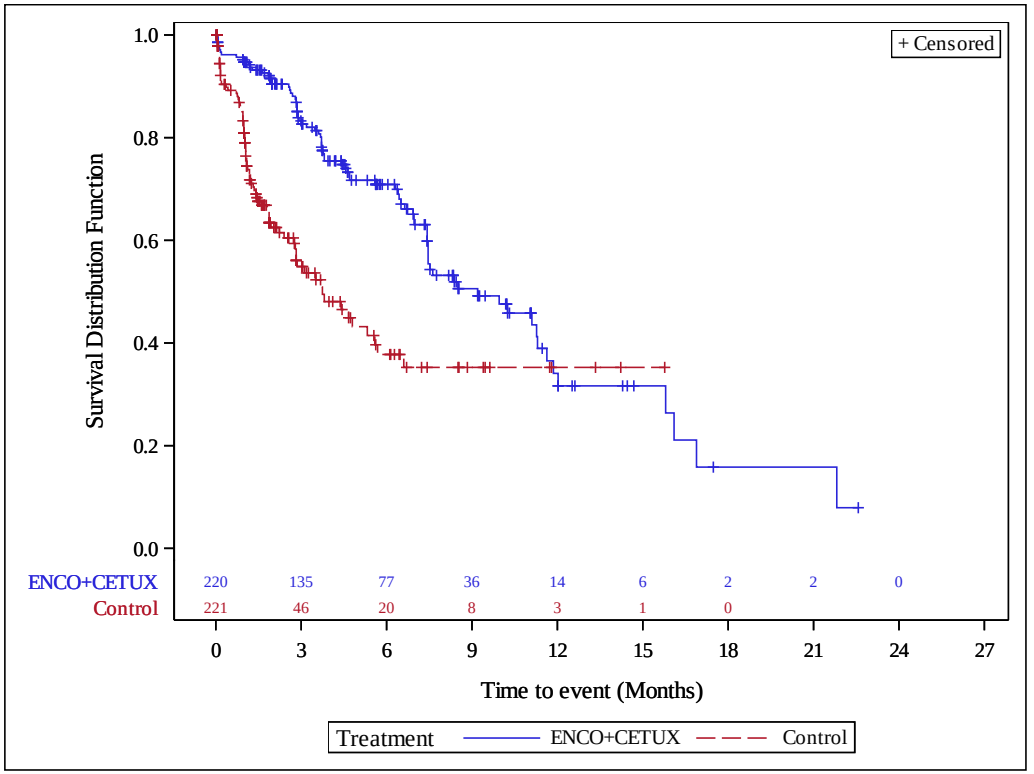
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0718
0	42/ 113 (37.2)	10.0 (7.5, 16.1)	44/ 112 (39.3)	3.7 (1.9, 4.8)	0.32 (0.20 , 0.50)	<.0001	
1	39/ 107 (36.4)	7.5 (6.4, 11.6)	34/ 109 (31.2)	5.7 (2.2, NE)	0.58 (0.36 , 0.92)	0.0206	
Prior Use of Irinotecan							0.5990
Yes	45/ 113 (39.8)	7.5 (6.5, 11.1)	48/ 112 (42.9)	2.8 (1.5, 3.8)	0.39 (0.25 , 0.59)	<.0001	
No	36/ 107 (33.6)	11.3 (7.5, 21.8)	30/ 109 (27.5)	5.3 (3.7, NE)	0.48 (0.29 , 0.79)	0.0035	
Cetuximab Source							0.3695
US-licensed	7/ 28 (25.0)	11.3 (6.6, 11.3)	7/ 29 (24.1)	2.4 (1.0, NE)	0.21 (0.06 , 0.76)	0.0098	
EU-approved	74/ 192 (38.5)	8.5 (7.5, 11.6)	71/ 192 (37.0)	3.8 (2.8, 5.7)	0.45 (0.32 , 0.63)	<.0001	
Region							0.6487
North America	7/ 29 (24.1)	11.3 (6.6, 11.3)	7/ 29 (24.1)	2.4 (1.0, NE)	0.20 (0.06 , 0.73)	0.0081	
Europe	56/ 144 (38.9)	7.6 (7.4, 11.3)	47/ 125 (37.6)	3.7 (2.8, 5.7)	0.42 (0.28 , 0.63)	<.0001	
Rest of World	18/ 47 (38.3)	11.9 (4.7, NE)	24/ 67 (35.8)	3.8 (1.5, NE)	0.49 (0.26 , 0.92)	0.0245	
Number of Prior Regimens							0.3811
1	53/ 146 (36.3)	10.3 (7.5, 12.0)	47/ 145 (32.4)	4.8 (2.9, NE)	0.47 (0.31 , 0.71)	0.0002	
2+	28/ 74 (37.8)	7.5 (6.5, 11.3)	31/ 76 (40.8)	2.8 (1.1, 4.4)	0.34 (0.20 , 0.58)	<.0001	
Race							0.6398
Caucasian	70/ 183 (38.3)	8.4 (7.4, 11.6)	59/ 172 (34.3)	3.8 (2.8, 5.6)	0.42 (0.29 , 0.60)	<.0001	
Non-Caucasian	9/ 29 (31.0)	9.2 (6.3, NE)	17/ 42 (40.5)	2.2 (1.1, NE)	0.39 (0.17 , 0.90)	0.0235	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8308
<65 years	49/ 137 (35.8)	8.5 (7.4, 11.3)	55/ 149 (36.9)	3.7 (2.2, 5.6)	0.41 (0.27 , 0.61)	<.0001	
>=65 years	32/ 83 (38.6)	10.3 (7.4, 15.8)	23/ 72 (31.9)	4.8 (2.4, NE)	0.48 (0.27 , 0.84)	0.0085	
Gender							0.9952
Male	39/ 114 (34.2)	11.3 (7.5, 12.0)	30/ 94 (31.9)	5.3 (2.9, NE)	0.39 (0.23 , 0.65)	0.0002	
Female	42/ 106 (39.6)	7.5 (6.9, 11.1)	48/ 127 (37.8)	2.8 (1.9, 4.8)	0.46 (0.30 , 0.70)	0.0002	
Number of organs involved at baseline							0.5317
<=2	44/ 117 (37.6)	11.3 (7.5, 15.8)	39/ 123 (31.7)	3.8 (2.2, NE)	0.39 (0.25 , 0.62)	<.0001	
>=3	37/ 103 (35.9)	7.5 (6.3, 12.0)	39/ 98 (39.8)	3.7 (1.9, 6.6)	0.49 (0.31 , 0.77)	0.0017	
Baseline CEA							0.1861
>ULN	57/ 153 (37.3)	7.5 (7.0, 11.6)	69/ 178 (38.8)	2.9 (1.9, 4.4)	0.40 (0.27 , 0.57)	<.0001	
<=ULN	24/ 67 (35.8)	11.1 (8.4, 21.8)	9/ 42 (21.4)	NE (4.7, NE)	0.71 (0.32 , 1.58)	0.4075	
Baseline CRP							0.8996
>ULN	24/ 79 (30.4)	7.5 (3.8, 11.9)	34/ 90 (37.8)	2.8 (1.4, 5.3)	0.41 (0.24 , 0.70)	0.0008	
<=ULN	57/ 139 (41.0)	10.3 (7.5, 12.0)	43/ 126 (34.1)	4.7 (2.8, NE)	0.44 (0.29 , 0.67)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.7533
Complete resection	43/ 123 (35.0)	11.1 (7.5, 15.8)	40/ 122 (32.8)	4.8 (2.8, NE)	0.41 (0.26 , 0.65)	<.0001	
No resection/Partial resection	38/ 97 (39.2)	7.4 (4.7, 10.3)	38/ 99 (38.4)	2.9 (1.9, 6.6)	0.45 (0.29 , 0.72)	0.0006	
Side of tumor							0.8385
Left	28/ 83 (33.7)	7.6 (7.5, 11.6)	21/ 68 (30.9)	5.3 (2.2, NE)	0.46 (0.26 , 0.84)	0.0092	
Right	45/ 110 (40.9)	8.5 (6.5, 12.0)	41/ 119 (34.5)	4.7 (2.4, NE)	0.47 (0.30 , 0.73)	0.0006	
Both	4/ 11 (36.4)	NE (1.0, NE)	9/ 22 (40.9)	3.7 (1.1, 3.8)	0.43 (0.13 , 1.40)	0.1500	
Liver metastases 1							0.0088
Yes	49/ 134 (36.6)	7.5 (6.6, 11.1)	54/ 128 (42.2)	1.9 (1.2, 3.1)	0.26 (0.17 , 0.39)	<.0001	
No	32/ 86 (37.2)	11.9 (7.4, 16.1)	24/ 93 (25.8)	NE (4.8, NE)	0.65 (0.37 , 1.12)	0.1173	

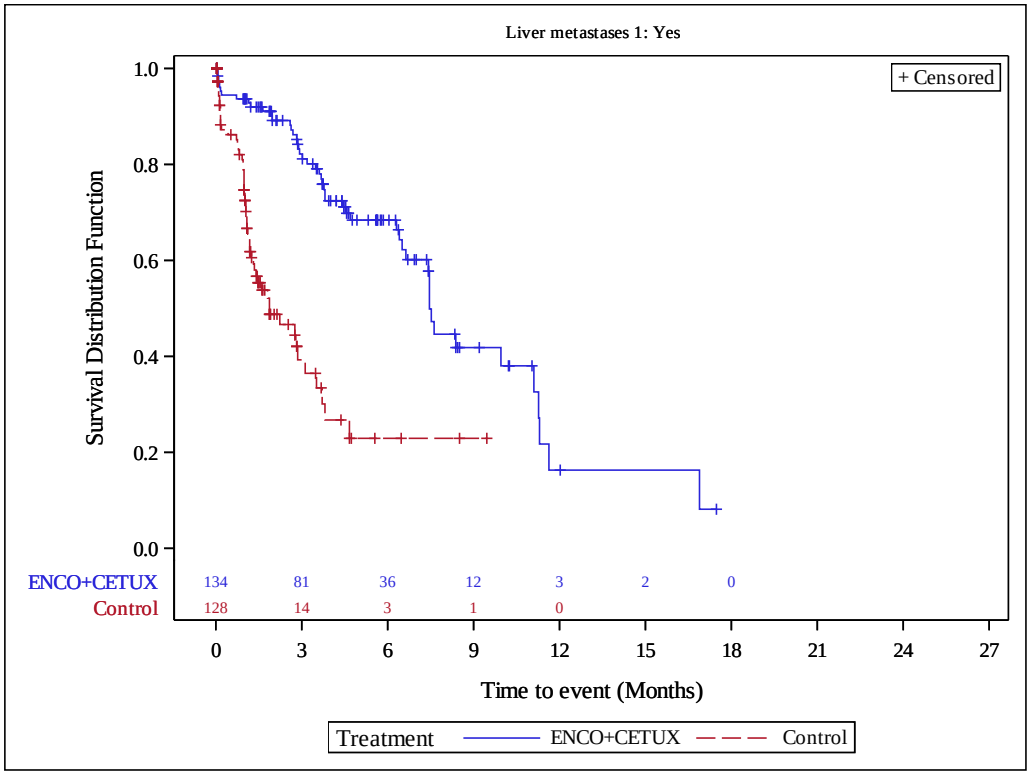
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



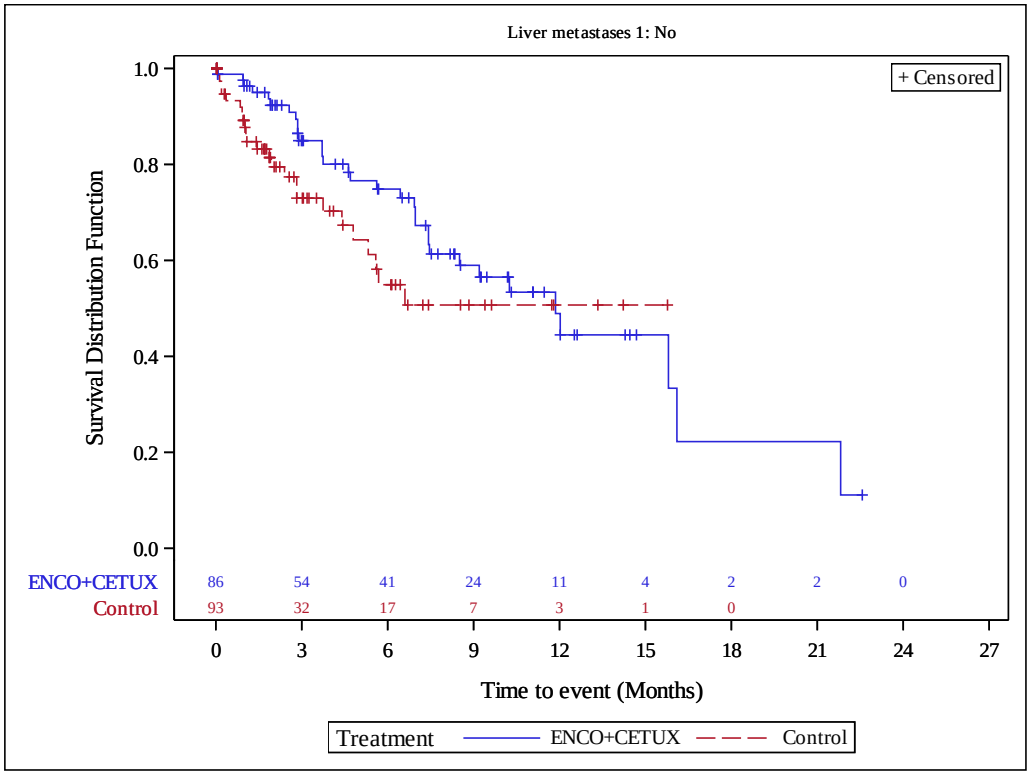
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



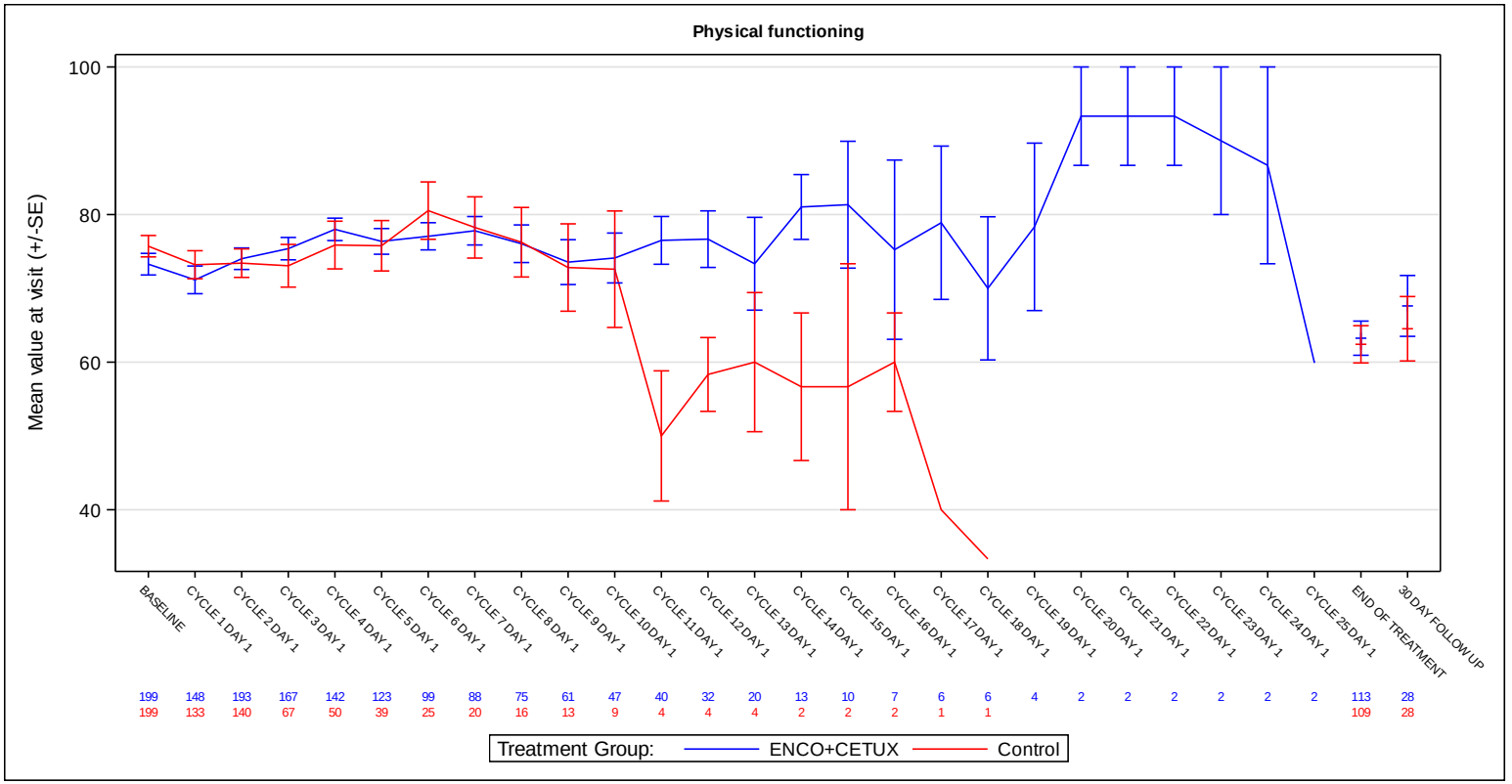
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical functioning	BASELINE	199	73.27 (20.66)			199	75.71 (20.48)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	71.15 (22.83)	130	-4.41 (15.50)	133	73.20 (21.90)	121	-2.79 (12.74)
	CYCLE 2 DAY 1	193	74.02 (20.27)	175	0.10 (15.65)	140	73.42 (22.85)	131	-3.27 (16.30)
	CYCLE 3 DAY 1	167	75.38 (19.58)	154	0.11 (17.22)	67	73.06 (23.67)	61	-3.25 (17.60)
	CYCLE 4 DAY 1	142	77.99 (18.12)	130	1.45 (17.00)	50	75.87 (22.85)	47	-1.28 (18.42)
	CYCLE 5 DAY 1	123	76.36 (19.32)	112	-0.48 (20.59)	39	75.77 (21.33)	35	-5.33 (12.40)
	CYCLE 6 DAY 1	99	77.05 (18.32)	90	-1.02 (20.15)	25	80.53 (19.43)	21	-3.17 (12.40)
	CYCLE 7 DAY 1	88	77.80 (18.07)	80	-0.25 (21.17)	20	78.25 (18.56)	17	-1.27 (11.11)
	CYCLE 8 DAY 1	75	76.04 (22.07)	70	-2.24 (22.23)	16	76.25 (18.85)	13	-6.67 (13.61)
	CYCLE 9 DAY 1	61	73.55 (23.73)	58	-5.52 (22.62)	13	72.82 (21.34)	10	-2.00 (17.23)
	CYCLE 10 DAY 1	47	74.11 (23.17)	46	-6.59 (17.73)	9	72.59 (23.67)	8	1.67 (14.14)
	CYCLE 11 DAY 1	40	76.50 (20.48)	40	-4.17 (18.72)	4	50.00 (17.64)	4	-11.67 (10.00)
	CYCLE 12 DAY 1	32	76.67 (21.69)	32	-4.58 (17.47)	4	58.33 (10.00)	4	-3.33 (8.61)
	CYCLE 13 DAY 1	20	73.33 (28.12)	20	-9.33 (20.79)	4	60.00 (18.86)	4	-1.67 (8.39)
	CYCLE 14 DAY 1	13	81.03 (15.83)	13	-10.77 (16.00)	2	56.67 (14.14)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 15 DAY 1	10	81.33 (27.18)	10	-7.33 (15.22)	2	56.67 (23.57)	2	0.00 (9.43)
	CYCLE 16 DAY 1	7	75.24 (32.14)	7	-10.48 (16.71)	2	60.00 (9.43)	2	3.33 (4.71)
	CYCLE 17 DAY 1	6	78.89 (25.44)	6	-5.56 (11.48)	1	40.00 (-)	1	-6.67 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	70.00 (23.76)	6	-14.44 (15.44)	1	33.33 (-)	1	-13.33 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	78.33 (22.69)	4	-13.33 (18.86)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	93.33 (9.43)	2	-6.67 (9.43)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	93.33 (9.43)	2	-6.67 (9.43)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	93.33 (9.43)	2	-6.67 (9.43)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	90.00 (14.14)	2	-10.00 (14.14)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	86.67 (18.86)	2	-13.33 (18.86)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	60.00 (0.00)	2	-40.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	63.24 (24.63)	105	-11.98 (22.06)	109	62.42 (26.36)	101	-14.52 (20.96)
	30 DAY FOLLOW UP	28	67.62 (21.83)	25	-6.33 (20.25)	28	64.52 (23.10)	27	-17.53 (17.26)
	BASELINE MMRM*	189	74.05 (20.59)			167	75.53 (20.23)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Physical functioning	CYCLE 1 DAY 1		-0.42 (-2.28, 1.44)		-3.29 (-5.45, -1.14)	2.87 (0.03, 5.72)	0.0479		
	CYCLE 2 DAY 1		-0.81 (-2.63, 1.02)		-3.68 (-5.73, -1.62)	2.87 (0.12, 5.62)	0.0405		
	CYCLE 3 DAY 1		-1.19 (-3.07, 0.68)		-4.06 (-6.30, -1.82)	2.87 (-0.05, 5.79)	0.0544		
	CYCLE 4 DAY 1		-1.58 (-3.59, 0.43)		-4.45 (-7.11, -1.79)	2.87 (-0.47, 6.20)	0.0917		
	CYCLE 5 DAY 1		-1.97 (-4.18, 0.24)		-4.83 (-8.06, -1.61)	2.86 (-1.04, 6.77)	0.1501		
	CYCLE 6 DAY 1		-2.36 (-4.82, 0.10)		-5.22 (-9.09, -1.35)	2.86 (-1.72, 7.45)	0.2197		
	CYCLE 7 DAY 1		-2.74 (-5.49, 0.01)		-5.60 (-10.17, -1.04)	2.86 (-2.47, 8.19)	0.2904		
	CYCLE 8 DAY 1		-3.13 (-6.20, -0.06)		-5.99 (-11.27, -0.71)	2.86 (-3.25, 8.97)	0.3564		
	CYCLE 9 DAY 1		-3.52 (-6.92, -0.12)		-6.37 (-12.40, -0.35)	2.86 (-4.06, 9.77)	0.4153		
	CYCLE 10 DAY 1		-3.91 (-7.66, -0.15)		-6.76 (-13.53, 0.01)	2.85 (-4.89, 10.60)	0.4669		
	CYCLE 11 DAY 1		-4.29 (-8.41, -0.18)		-7.15 (-14.68, 0.39)	2.85 (-5.73, 11.43)	0.5116		
	CYCLE 12 DAY 1		-4.68 (-9.16, -0.20)		-7.53 (-15.83, 0.76)	2.85 (-6.58, 12.28)	0.5505		
	CYCLE 13 DAY 1		-5.07 (-9.93, -0.21)		-7.92 (-16.98, 1.15)	2.85 (-7.44, 13.13)	0.5843		
	CYCLE 14 DAY 1		-5.45 (-10.69, -0.22)		-8.30 (-18.14, 1.54)	2.85 (-8.30, 13.99)	0.6138		
	CYCLE 15 DAY 1		-5.84 (-11.46, -0.22)		-8.69 (-19.30, 1.93)	2.84 (-9.17, 14.86)	0.6397		
	CYCLE 16 DAY 1		-6.23 (-12.24, -0.22)		-9.07 (-20.46, 2.32)	2.84 (-10.04, 15.72)	0.6627		
	CYCLE 17 DAY 1		-6.62 (-13.02, -0.22)		-9.46 (-21.63, 2.72)	2.84 (-10.91, 16.59)	0.6830		
	CYCLE 18 DAY 1		-7.00 (-13.79, -0.21)		-9.84 (-22.80, 3.11)	2.84 (-11.79, 17.46)	0.7012		
	CYCLE 19 DAY 1		-7.39 (-14.58, -0.21)		-10.23 (-23.96, 3.51)	2.84 (-12.66, 18.34)	0.7175		
	CYCLE 20 DAY 1		-7.78 (-15.36, -0.20)		-10.61 (-25.13, 3.91)	2.83 (-13.54, 19.21)	0.7322		
	CYCLE 21 DAY 1		-8.17 (-16.14, -0.19)		-11.00 (-26.30, 4.31)	2.83 (-14.42, 20.09)	0.7455		
	CYCLE 22 DAY 1		-8.55 (-16.93, -0.18)		-11.38 (-27.47, 4.71)	2.83 (-15.31, 20.97)	0.7576		
	CYCLE 23 DAY 1		-8.94 (-17.71, -0.17)		-11.77 (-28.64, 5.11)	2.83 (-16.19, 21.85)	0.7686		
	CYCLE 24 DAY 1		-9.33 (-18.50, -0.16)		-12.15 (-29.82, 5.51)	2.83 (-17.07, 22.72)	0.7787		
	CYCLE 25 DAY 1		-9.71 (-19.28, -0.15)		-12.54 (-30.99, 5.91)	2.82 (-17.96, 23.61)	0.7880		
	CYCLE 26 DAY 1		-10.10 (-20.07, -0.13)		-12.93 (-32.16, 6.31)	2.82 (-18.84, 24.49)	0.7966		
	CYCLE 27 DAY 1		-10.49 (-20.86, -0.12)		-13.31 (-33.33, 6.71)	2.82 (-19.73, 25.37)	0.8045		
	OVERALL	189	-2.59 (-4.85, -0.33)	167	-5.46 (-8.80, -2.12)	2.86 (-1.16, 6.89)	0.1624	0.15 (-0.06, 0.36)	0.1546

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	79/ 220 (35.9)		87/ 221 (39.4)
Median time to first event (95%-CI) (months)	10.1 (7.6, 12.0)		3.7 (2.0, 4.4)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.42 (0.31 , 0.58)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.43 (0.31 , 0.59)	
log-rank p-value		<.0001	

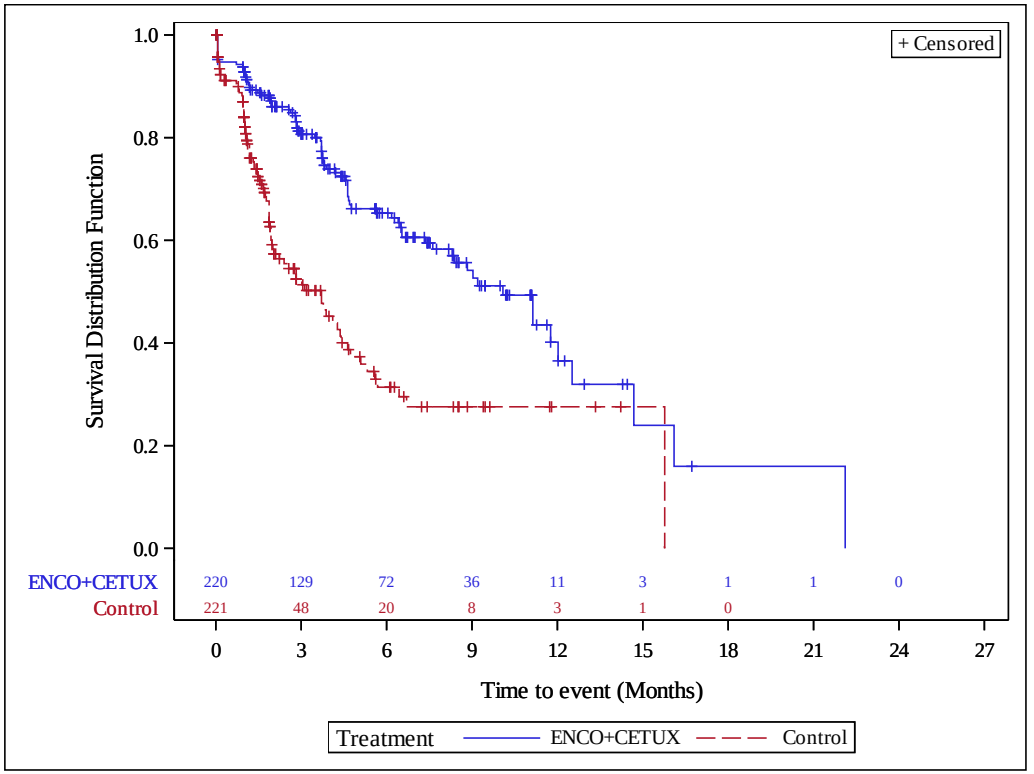
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.1012
0	36/ 113 (31.9)	11.8 (9.2, 14.7)	41/ 112 (36.6)	3.7 (2.0, 4.4)	0.29 (0.18 , 0.47)	<.0001	
1	43/ 107 (40.2)	6.4 (4.4, NE)	46/ 109 (42.2)	2.4 (1.8, 5.7)	0.57 (0.37 , 0.86)	0.0069	
Prior Use of Irinotecan							0.8290
Yes	41/ 113 (36.3)	8.8 (4.8, 14.7)	44/ 112 (39.3)	2.8 (1.9, 4.3)	0.45 (0.29 , 0.70)	0.0003	
No	38/ 107 (35.5)	11.1 (7.6, 22.1)	43/ 109 (39.4)	4.1 (2.0, 5.3)	0.38 (0.25 , 0.60)	<.0001	
Cetuximab Source							0.6140
US-licensed	7/ 28 (25.0)	NE (2.9, NE)	7/ 29 (24.1)	2.4 (1.1, NE)	0.32 (0.11 , 0.94)	0.0301	
EU-approved	72/ 192 (37.5)	9.2 (7.4, 12.0)	80/ 192 (41.7)	3.7 (2.0, 4.4)	0.43 (0.31 , 0.60)	<.0001	
Region							0.7934
North America	7/ 29 (24.1)	NE (2.9, NE)	7/ 29 (24.1)	2.4 (1.1, NE)	0.32 (0.11 , 0.92)	0.0257	
Europe	52/ 144 (36.1)	11.1 (7.4, 12.5)	51/ 125 (40.8)	3.7 (1.9, 4.6)	0.40 (0.27 , 0.60)	<.0001	
Rest of World	20/ 47 (42.6)	8.4 (4.2, NE)	29/ 67 (43.3)	2.8 (1.9, 6.4)	0.48 (0.27 , 0.86)	0.0107	
Number of Prior Regimens							0.5748
1	52/ 146 (35.6)	10.1 (7.6, 16.1)	60/ 145 (41.4)	3.8 (2.2, 4.7)	0.38 (0.26 , 0.55)	<.0001	
2+	27/ 74 (36.5)	11.1 (4.6, 12.5)	27/ 76 (35.5)	2.0 (1.7, NE)	0.55 (0.31 , 0.94)	0.0272	
Race							0.5091
Caucasian	67/ 183 (36.6)	10.1 (6.5, 12.5)	64/ 172 (37.2)	3.8 (2.4, 4.7)	0.43 (0.30 , 0.62)	<.0001	
Non-Caucasian	10/ 29 (34.5)	9.2 (4.6, NE)	20/ 42 (47.6)	2.2 (1.1, NE)	0.38 (0.17 , 0.83)	0.0118	
Age <65 years vs. >=65 years							0.7454
<65 years	43/ 137 (31.4)	11.1 (8.8, 14.7)	55/ 149 (36.9)	3.8 (2.5, 5.3)	0.40 (0.26 , 0.60)	<.0001	
>=65 years	36/ 83 (43.4)	6.5 (4.7, 11.8)	32/ 72 (44.4)	2.0 (1.8, 5.1)	0.46 (0.28 , 0.74)	0.0012	
Gender							0.0700
Male	44/ 114 (38.6)	8.8 (5.7, 16.1)	32/ 94 (34.0)	3.7 (2.0, 15.8)	0.56 (0.35 , 0.90)	0.0150	
Female	35/ 106 (33.0)	11.8 (8.3, 12.5)	55/ 127 (43.3)	2.8 (1.9, 4.4)	0.32 (0.21 , 0.50)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.5462
<=2	41/ 117 (35.0)	11.1 (8.4, 14.7)	42/ 123 (34.1)	3.1 (2.0, 5.3)	0.38 (0.24 , 0.60)	<.0001	
>=3	38/ 103 (36.9)	6.5 (4.6, 12.5)	45/ 98 (45.9)	3.7 (1.9, 4.7)	0.49 (0.31 , 0.75)	0.0009	
Baseline CEA							0.2512
>ULN	57/ 153 (37.3)	7.6 (5.7, 12.5)	75/ 178 (42.1)	2.4 (1.9, 3.9)	0.40 (0.28 , 0.58)	<.0001	
<=ULN	22/ 67 (32.8)	11.1 (9.0, 14.7)	12/ 42 (28.6)	6.4 (3.0, NE)	0.56 (0.27 , 1.15)	0.1039	
Baseline CRP							0.9217
>ULN	29/ 79 (36.7)	4.7 (3.7, NE)	42/ 90 (46.7)	2.0 (1.6, 4.1)	0.46 (0.28 , 0.74)	0.0010	
<=ULN	50/ 139 (36.0)	11.1 (9.0, 14.7)	44/ 126 (34.9)	3.9 (2.2, 15.8)	0.44 (0.29 , 0.68)	0.0001	
Removal status of primary tumor							0.4873
Complete resection	40/ 123 (32.5)	11.8 (8.8, NE)	46/ 122 (37.7)	3.7 (1.9, 5.3)	0.38 (0.25 , 0.59)	<.0001	
No resection/Partial resection	39/ 97 (40.2)	8.3 (4.7, 12.0)	41/ 99 (41.4)	2.8 (1.9, 4.7)	0.47 (0.30 , 0.73)	0.0007	
Side of tumor							0.8417
Left	22/ 83 (26.5)	11.1 (7.6, NE)	23/ 68 (33.8)	4.4 (2.0, 15.8)	0.36 (0.19 , 0.65)	0.0005	
Right	46/ 110 (41.8)	10.1 (4.8, 12.0)	46/ 119 (38.7)	2.8 (1.9, 5.7)	0.52 (0.34 , 0.79)	0.0020	
Both	6/ 11 (54.5)	6.2 (0.1, NE)	11/ 22 (50.0)	2.8 (0.8, 4.3)	0.51 (0.17 , 1.50)	0.2046	
Liver metastases 1							0.0049
Yes	47/ 134 (35.1)	8.3 (6.2, 11.1)	60/ 128 (46.9)	1.9 (1.3, 2.2)	0.26 (0.17 , 0.40)	<.0001	
No	32/ 86 (37.2)	11.8 (9.0, 16.1)	27/ 93 (29.0)	6.4 (4.4, 15.8)	0.63 (0.37 , 1.07)	0.0814	

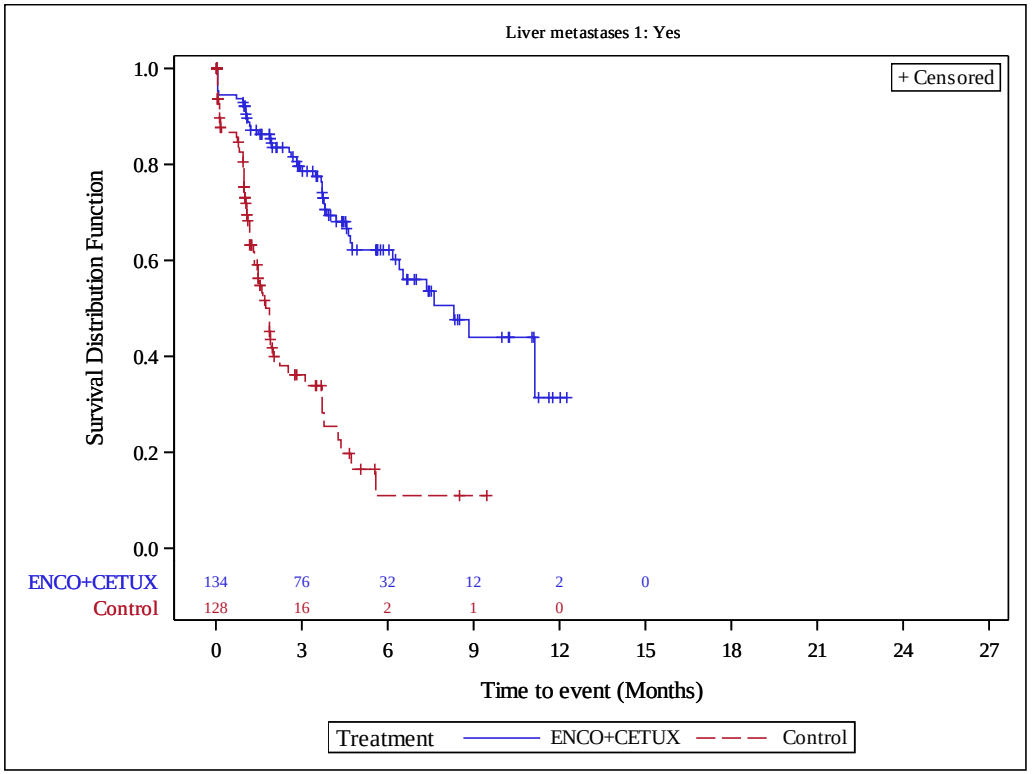
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



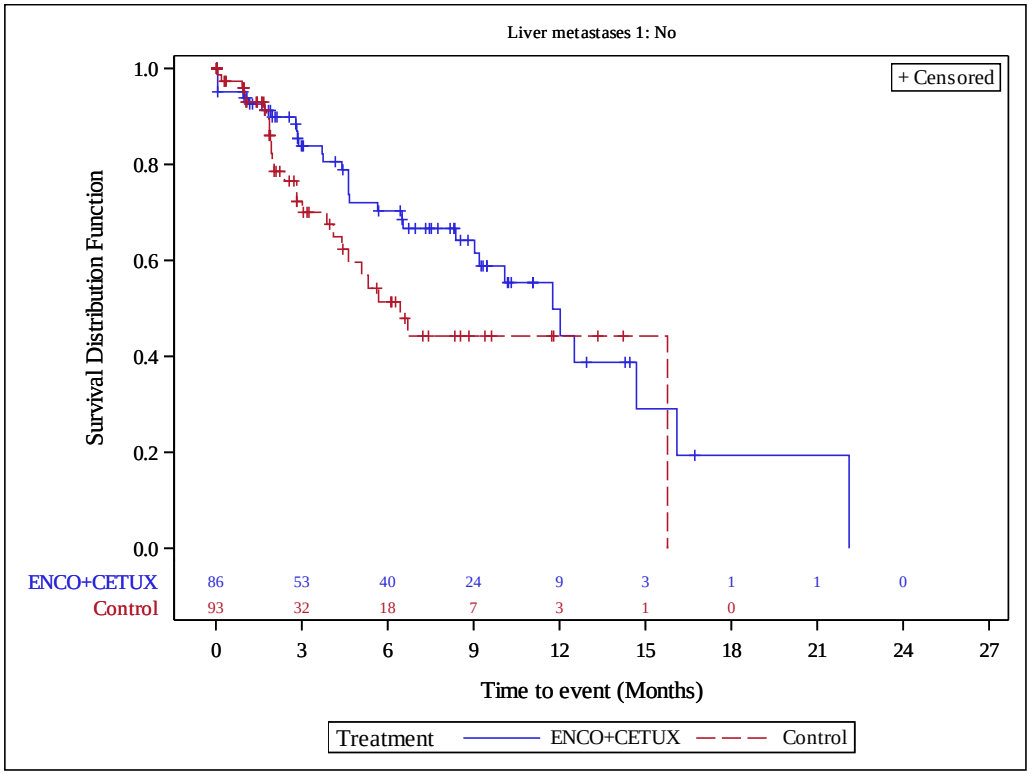
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Physical functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



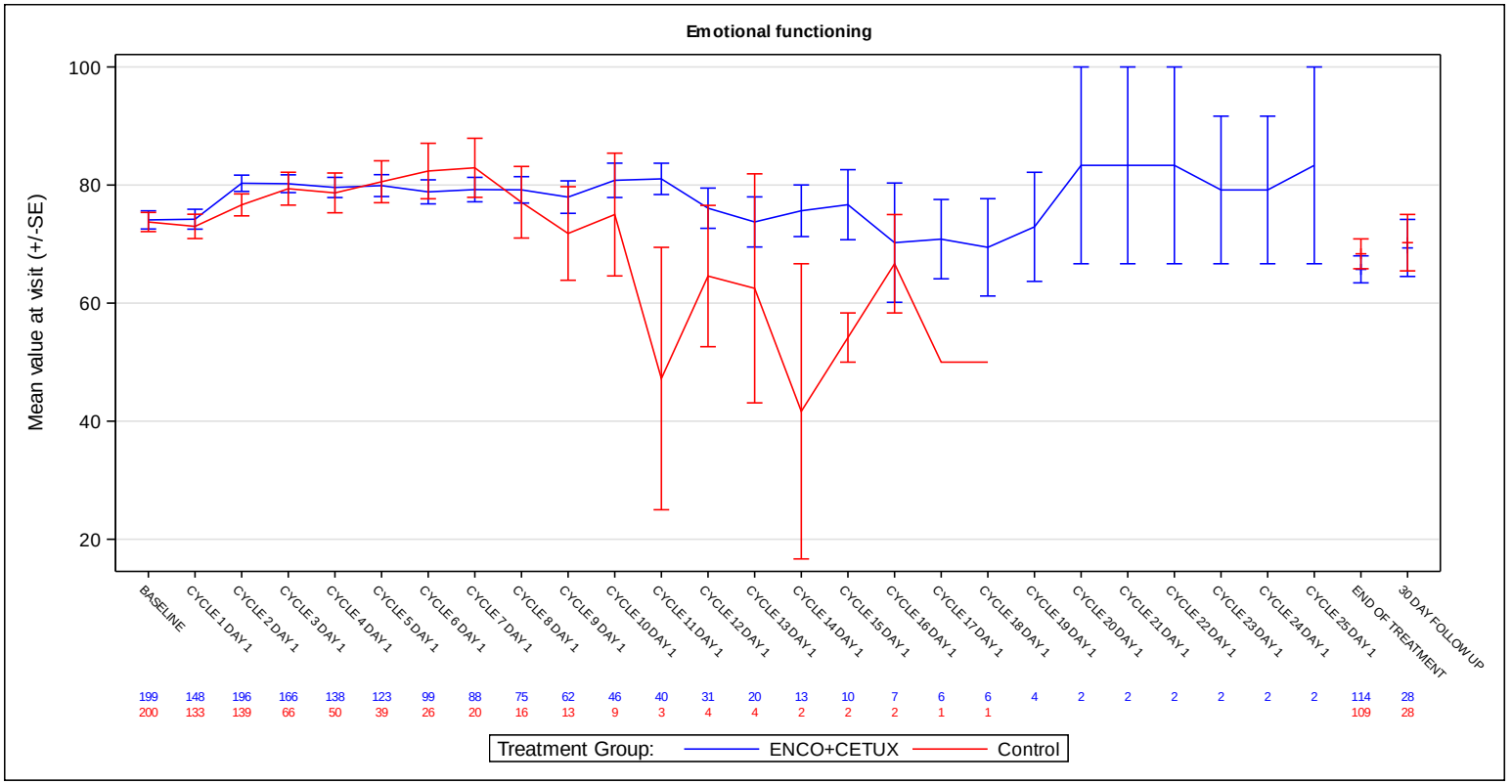
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional functioning	BASELINE	199	74.09 (21.72)			200	73.74 (22.96)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	74.21 (20.49)	130	-2.24 (15.71)	133	72.99 (23.73)	121	-0.94 (16.61)
	CYCLE 2 DAY 1	196	80.30 (19.28)	178	5.91 (17.05)	139	76.64 (21.95)	130	0.75 (18.45)
	CYCLE 3 DAY 1	166	80.22 (19.41)	154	5.12 (20.24)	66	79.38 (22.59)	60	1.39 (18.51)
	CYCLE 4 DAY 1	138	79.59 (20.06)	127	4.18 (19.69)	50	78.67 (23.82)	47	0.77 (19.18)
	CYCLE 5 DAY 1	123	79.90 (20.55)	112	4.61 (21.20)	39	80.56 (22.16)	35	3.17 (19.39)
	CYCLE 6 DAY 1	99	78.84 (20.24)	90	1.88 (23.57)	26	82.37 (23.96)	22	5.30 (22.50)
	CYCLE 7 DAY 1	88	79.23 (19.39)	80	3.37 (23.05)	20	82.92 (22.37)	17	8.33 (16.14)
	CYCLE 8 DAY 1	75	79.19 (19.34)	70	1.75 (22.09)	16	77.08 (24.25)	13	-3.85 (18.82)
	CYCLE 9 DAY 1	62	77.96 (21.66)	59	-0.14 (24.25)	13	71.79 (28.57)	10	-7.50 (19.42)
	CYCLE 10 DAY 1	46	80.80 (19.71)	45	0.00 (19.30)	9	75.00 (31.18)	8	-3.13 (22.69)
	CYCLE 11 DAY 1	40	81.04 (16.77)	40	2.29 (19.70)	3	47.22 (38.49)	3	-5.56 (45.90)
	CYCLE 12 DAY 1	31	76.08 (18.97)	31	-3.49 (18.73)	4	64.58 (23.94)	4	6.25 (22.95)
	CYCLE 13 DAY 1	20	73.75 (18.98)	20	-7.92 (16.33)	4	62.50 (38.79)	4	4.17 (36.32)
	CYCLE 14 DAY 1	13	75.64 (15.76)	13	-3.85 (16.53)	2	41.67 (35.36)	2	-0.00 (23.57)
	CYCLE 15 DAY 1	10	76.67 (18.76)	10	-5.83 (17.59)	2	54.17 (5.89)	2	12.50 (64.82)
	CYCLE 16 DAY 1	7	70.24 (26.73)	7	-13.10 (25.39)	2	66.67 (11.79)	2	25.00 (47.14)
	CYCLE 17 DAY 1	6	70.83 (16.46)	6	-12.50 (18.82)	1	50.00 (-)	1	50.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	69.44 (20.18)	6	-13.89 (26.18)	1	50.00 (-)	1	50.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	72.92 (18.48)	4	-20.83 (14.43)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	83.33 (23.57)	2	-12.50 (17.68)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	83.33 (23.57)	2	-12.50 (17.68)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	83.33 (23.57)	2	-12.50 (17.68)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	79.17 (17.68)	2	-16.67 (11.79)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	79.17 (17.68)	2	-16.67 (11.79)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	83.33 (23.57)	2	-12.50 (17.68)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	114	65.72 (24.41)	106	-9.22 (20.40)	109	68.35 (26.40)	101	-8.06 (23.83)
	30 DAY FOLLOW UP	28	69.35 (25.56)	25	-4.33 (29.67)	28	70.24 (25.30)	27	-12.65 (22.33)
	BASELINE MMRM*	190	74.09 (21.86)			167	74.28 (22.19)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Emotional functioning	CYCLE 1 DAY 1		3.51 (1.54, 5.47)		-0.59 (-2.89, 1.70)	4.10 (1.08, 7.13)	0.0080		
	CYCLE 2 DAY 1		3.45 (1.54, 5.36)		-0.22 (-2.40, 1.96)	3.67 (0.77, 6.56)	0.0133		
	CYCLE 3 DAY 1		3.39 (1.47, 5.31)		0.16 (-2.13, 2.44)	3.23 (0.25, 6.21)	0.0339		
	CYCLE 4 DAY 1		3.33 (1.34, 5.32)		0.53 (-2.06, 3.13)	2.80 (-0.47, 6.06)	0.0933		
	CYCLE 5 DAY 1		3.27 (1.16, 5.38)		0.91 (-2.14, 3.96)	2.36 (-1.35, 6.07)	0.2111		
	CYCLE 6 DAY 1		3.21 (0.93, 5.49)		1.29 (-2.31, 4.88)	1.93 (-2.33, 6.18)	0.3734		
	CYCLE 7 DAY 1		3.15 (0.66, 5.65)		1.66 (-2.53, 5.85)	1.49 (-3.38, 6.37)	0.5469		
	CYCLE 8 DAY 1		3.10 (0.37, 5.82)		2.04 (-2.78, 6.86)	1.06 (-4.49, 6.60)	0.7071		
	CYCLE 9 DAY 1		3.04 (0.05, 6.03)		2.42 (-3.06, 7.89)	0.62 (-5.62, 6.86)	0.8443		
	CYCLE 10 DAY 1		2.98 (-0.29, 6.24)		2.79 (-3.36, 8.94)	0.19 (-6.77, 7.15)	0.9579		
	CYCLE 11 DAY 1		2.92 (-0.64, 6.48)		3.17 (-3.66, 10.00)	-0.25 (-7.95, 7.45)	0.9492		
	CYCLE 12 DAY 1		2.86 (-0.99, 6.72)		3.54 (-3.97, 11.06)	-0.68 (-9.13, 7.76)	0.8731		
	CYCLE 13 DAY 1		2.80 (-1.36, 6.97)		3.92 (-4.29, 12.13)	-1.12 (-10.32, 8.09)	0.8104		
	CYCLE 14 DAY 1		2.74 (-1.73, 7.22)		4.30 (-4.61, 13.20)	-1.55 (-11.52, 8.42)	0.7584		
	CYCLE 15 DAY 1		2.68 (-2.11, 7.48)		4.67 (-4.94, 14.28)	-1.99 (-12.73, 8.75)	0.7147		
	CYCLE 16 DAY 1		2.63 (-2.49, 7.74)		5.05 (-5.26, 15.36)	-2.42 (-13.94, 9.09)	0.6777		
	CYCLE 17 DAY 1		2.57 (-2.88, 8.01)		5.43 (-5.59, 16.45)	-2.86 (-15.15, 9.43)	0.6462		
	CYCLE 18 DAY 1		2.51 (-3.26, 8.28)		5.80 (-5.93, 17.53)	-3.29 (-16.36, 9.78)	0.6189		
	CYCLE 19 DAY 1		2.45 (-3.65, 8.55)		6.18 (-6.26, 18.62)	-3.73 (-17.58, 10.13)	0.5953		
	CYCLE 20 DAY 1		2.39 (-4.04, 8.83)		6.55 (-6.59, 19.70)	-4.16 (-18.80, 10.48)	0.5746		
	CYCLE 21 DAY 1		2.33 (-4.44, 9.10)		6.93 (-6.93, 20.79)	-4.60 (-20.02, 10.83)	0.5563		
	CYCLE 22 DAY 1		2.27 (-4.83, 9.38)		7.31 (-7.27, 21.88)	-5.03 (-21.25, 11.18)	0.5401		
	CYCLE 23 DAY 1		2.22 (-5.23, 9.66)		7.68 (-7.60, 22.97)	-5.47 (-22.47, 11.54)	0.5256		
	CYCLE 24 DAY 1		2.16 (-5.63, 9.94)		8.06 (-7.94, 24.06)	-5.90 (-23.70, 11.89)	0.5126		
	CYCLE 25 DAY 1		2.10 (-6.02, 10.22)		8.44 (-8.28, 25.15)	-6.34 (-24.92, 12.25)	0.5009		
	CYCLE 26 DAY 1		2.04 (-6.42, 10.50)		8.81 (-8.62, 26.25)	-6.77 (-26.15, 12.61)	0.4903		
	CYCLE 27 DAY 1		1.98 (-6.82, 10.78)		9.19 (-8.96, 27.34)	-7.21 (-27.38, 12.96)	0.4807		
	OVERALL	190	2.75 (0.61, 4.89)	167	0.46 (-2.68, 3.60)	2.28 (-1.51, 6.08)	0.2372	0.13 (-0.08, 0.34)	0.2284

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	60/ 220 (27.3)		58/ 221 (26.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	11.6 (9.3, 15.7)		5.6 (3.7, 9.6)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.43 (0.30 , 0.63)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.42 (0.29 , 0.62)	
log-rank p-value		<.0001	

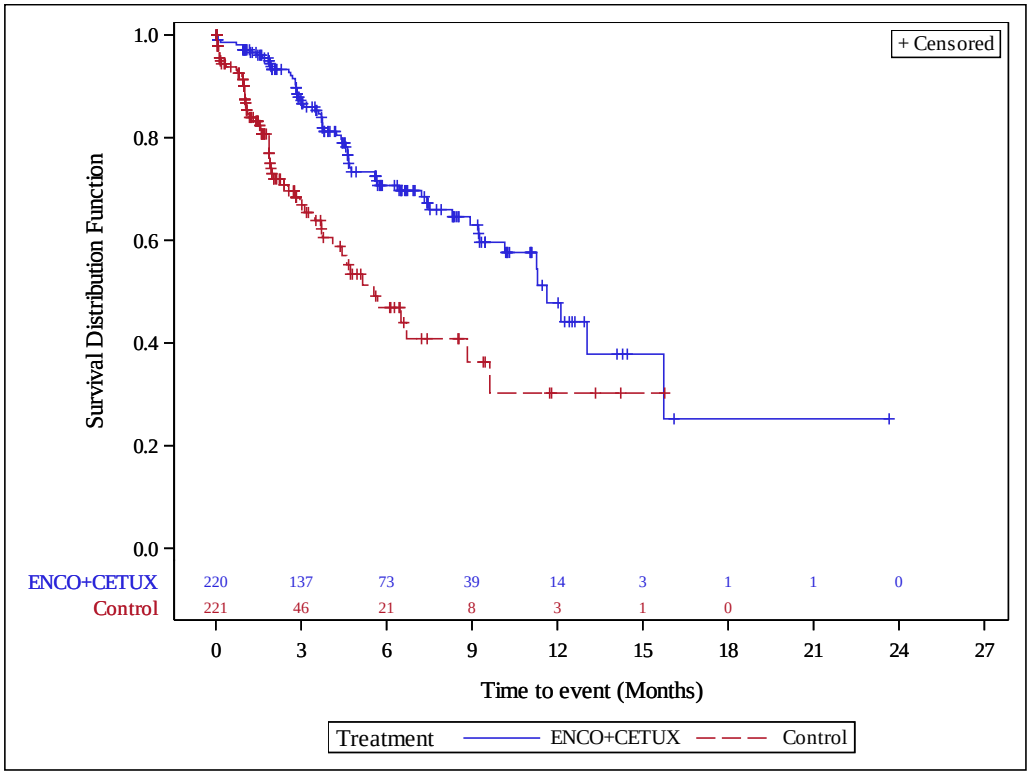
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9863
0	33/ 113 (29.2)	12.1 (9.3, NE)	27/ 112 (24.1)	5.2 (4.1, NE)	0.41 (0.24 , 0.69)	0.0007	
1	27/ 107 (25.2)	11.6 (7.4, 13.0)	31/ 109 (28.4)	5.6 (2.5, NE)	0.45 (0.26 , 0.76)	0.0021	
Prior Use of Irinotecan							0.9230
Yes	33/ 113 (29.2)	11.3 (5.7, 15.7)	32/ 112 (28.6)	4.7 (3.1, 8.8)	0.44 (0.27 , 0.73)	0.0012	
No	27/ 107 (25.2)	13.0 (9.3, NE)	26/ 109 (23.9)	6.7 (4.1, NE)	0.40 (0.23 , 0.70)	0.0009	
Cetuximab Source							0.9603
US-licensed	6/ 28 (21.4)	11.3 (7.5, 11.3)	4/ 29 (13.8)	5.6 (1.1, 5.6)	0.24 (0.06 , 1.02)	0.0381	
EU-approved	54/ 192 (28.1)	12.1 (9.3, NE)	54/ 192 (28.1)	5.7 (3.7, 9.6)	0.44 (0.30 , 0.65)	<.0001	
Region							0.9637
North America	6/ 29 (20.7)	11.3 (7.5, 11.3)	4/ 29 (13.8)	5.6 (1.1, 5.6)	0.24 (0.06 , 1.00)	0.0354	
Europe	36/ 144 (25.0)	15.7 (11.3, NE)	31/ 125 (24.8)	6.7 (4.6, NE)	0.44 (0.27 , 0.73)	0.0011	
Rest of World	18/ 47 (38.3)	9.2 (5.6, 13.0)	23/ 67 (34.3)	3.7 (2.0, NE)	0.47 (0.25 , 0.89)	0.0181	
Number of Prior Regimens							0.3010
1	41/ 146 (28.1)	11.6 (8.9, NE)	37/ 145 (25.5)	6.5 (4.4, 9.6)	0.45 (0.28 , 0.70)	0.0004	
2+	19/ 74 (25.7)	15.7 (9.2, 15.7)	21/ 76 (27.6)	3.7 (1.9, NE)	0.37 (0.19 , 0.72)	0.0023	
Race							0.3153
Caucasian	49/ 183 (26.8)	11.6 (10.2, 15.7)	37/ 172 (21.5)	6.5 (4.4, 9.6)	0.48 (0.31 , 0.74)	0.0008	
Non-Caucasian	10/ 29 (34.5)	9.3 (5.6, NE)	18/ 42 (42.9)	2.0 (1.5, NE)	0.36 (0.16 , 0.80)	0.0092	
Age <65 years vs. >=65 years							0.7126
<65 years	36/ 137 (26.3)	11.3 (9.2, NE)	40/ 149 (26.8)	5.2 (3.7, NE)	0.41 (0.26 , 0.65)	<.0001	
>=65 years	24/ 83 (28.9)	13.0 (7.5, 15.7)	18/ 72 (25.0)	5.7 (3.1, NE)	0.46 (0.24 , 0.86)	0.0137	
Gender							0.4441
Male	29/ 114 (25.4)	13.0 (11.3, NE)	19/ 94 (20.2)	5.6 (4.4, NE)	0.55 (0.30 , 1.01)	0.0502	
Female	31/ 106 (29.2)	9.3 (7.4, NE)	39/ 127 (30.7)	4.1 (2.0, 8.8)	0.38 (0.23 , 0.61)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.4534
<=2	35/ 117 (29.9)	11.6 (9.2, 15.7)	25/ 123 (20.3)	NE (3.1, NE)	0.52 (0.31 , 0.88)	0.0136	
>=3	25/ 103 (24.3)	NE (7.2, NE)	33/ 98 (33.7)	5.2 (3.7, 6.7)	0.37 (0.22 , 0.63)	0.0001	
Baseline CEA							0.5700
>ULN	44/ 153 (28.8)	11.3 (7.4, NE)	49/ 178 (27.5)	4.7 (3.1, 8.8)	0.44 (0.29 , 0.67)	<.0001	
<=ULN	16/ 67 (23.9)	15.7 (11.3, NE)	9/ 42 (21.4)	6.5 (4.1, NE)	0.47 (0.20 , 1.10)	0.0737	
Baseline CRP							0.7931
>ULN	20/ 79 (25.3)	8.3 (5.7, 11.3)	28/ 90 (31.1)	4.1 (2.5, 5.7)	0.40 (0.22 , 0.73)	0.0019	
<=ULN	39/ 139 (28.1)	13.0 (11.3, NE)	29/ 126 (23.0)	8.8 (4.4, NE)	0.49 (0.30 , 0.80)	0.0038	
Removal status of primary tumor							0.8939
Complete resection	32/ 123 (26.0)	13.0 (11.3, NE)	27/ 122 (22.1)	8.8 (3.1, NE)	0.49 (0.29 , 0.83)	0.0072	
No resection/Partial resection	28/ 97 (28.9)	10.2 (7.4, 15.7)	31/ 99 (31.3)	4.7 (3.5, 6.7)	0.38 (0.23 , 0.65)	0.0002	
Side of tumor							0.3206
Left	23/ 83 (27.7)	11.3 (7.5, NE)	12/ 68 (17.6)	9.6 (3.7, NE)	0.60 (0.30 , 1.24)	0.1654	
Right	30/ 110 (27.3)	12.1 (9.3, NE)	36/ 119 (30.3)	5.2 (3.1, 8.8)	0.38 (0.23 , 0.62)	<.0001	
Both	4/ 11 (36.4)	NE (1.0, NE)	9/ 22 (40.9)	2.8 (1.1, 4.7)	0.42 (0.13 , 1.41)	0.1478	
Liver metastases 1							0.0657
Yes	37/ 134 (27.6)	11.3 (7.4, 11.6)	38/ 128 (29.7)	4.6 (2.0, 5.6)	0.27 (0.17 , 0.44)	<.0001	
No	23/ 86 (26.7)	13.0 (10.2, NE)	20/ 93 (21.5)	9.6 (4.4, NE)	0.59 (0.32 , 1.09)	0.0874	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Emotional functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

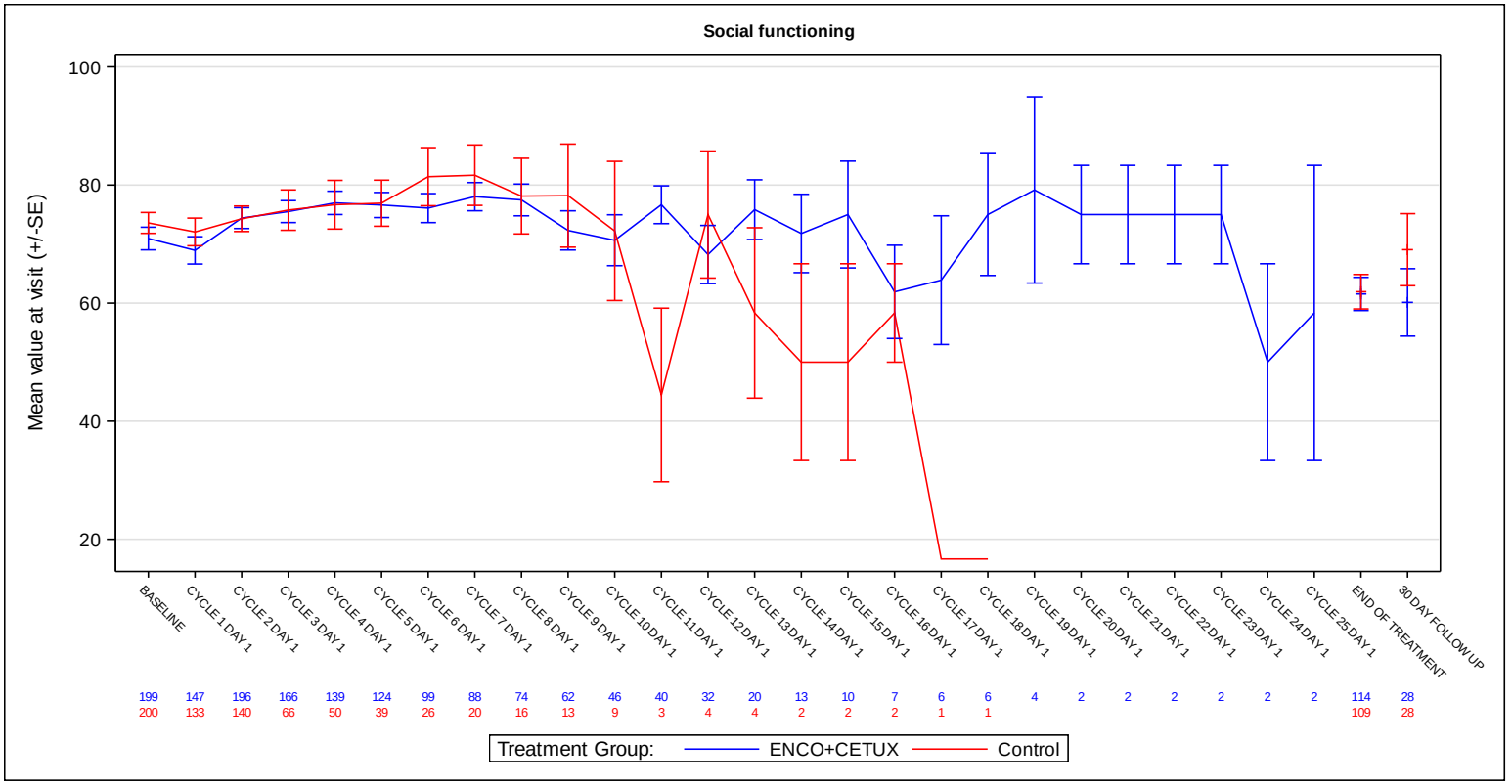
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social functioning	BASELINE	199	70.94 (27.06)			200	73.58 (24.97)		
	CYCLE 1 DAY 1	147	68.93 (28.04)	129	-3.23 (22.92)	133	72.06 (27.03)	121	-3.58 (20.99)
	CYCLE 2 DAY 1	196	74.40 (24.71)	178	3.56 (25.97)	140	74.29 (25.55)	131	-1.27 (23.81)
	CYCLE 3 DAY 1	166	75.50 (23.90)	154	5.95 (26.24)	66	75.76 (27.76)	60	-1.67 (19.82)
	CYCLE 4 DAY 1	139	76.98 (23.26)	128	3.91 (26.58)	50	76.67 (29.16)	47	-0.35 (20.41)
	CYCLE 5 DAY 1	124	76.61 (23.66)	113	3.24 (26.62)	39	76.92 (24.37)	35	-3.81 (24.28)
	CYCLE 6 DAY 1	99	76.09 (24.42)	90	0.74 (29.45)	26	81.41 (25.09)	22	-0.00 (25.72)
	CYCLE 7 DAY 1	88	78.03 (22.40)	80	3.75 (24.73)	20	81.67 (22.88)	17	3.92 (24.67)
	CYCLE 8 DAY 1	74	77.48 (23.15)	69	1.45 (26.16)	16	78.13 (25.62)	13	-12.82 (25.60)
	CYCLE 9 DAY 1	62	72.31 (26.13)	59	-3.39 (26.76)	13	78.21 (31.46)	10	-5.00 (36.89)
	CYCLE 10 DAY 1	46	70.65 (29.23)	45	-5.93 (26.63)	9	72.22 (35.36)	8	-10.42 (33.26)
	CYCLE 11 DAY 1	40	76.67 (20.25)	40	-0.42 (22.16)	3	44.44 (25.46)	3	-27.78 (38.49)
	CYCLE 12 DAY 1	32	68.23 (27.88)	32	-8.33 (24.68)	4	75.00 (21.52)	4	-4.17 (28.46)
	CYCLE 13 DAY 1	20	75.83 (22.60)	20	0.00 (31.53)	4	58.33 (28.87)	4	-20.83 (25.00)
	CYCLE 14 DAY 1	13	71.79 (23.94)	13	-5.13 (34.28)	2	50.00 (23.57)	2	-33.33 (0.00)
	CYCLE 15 DAY 1	10	75.00 (28.60)	10	-5.00 (23.64)	2	50.00 (23.57)	2	-33.33 (0.00)
	CYCLE 16 DAY 1	7	61.90 (20.89)	7	-16.67 (21.52)	2	58.33 (11.79)	2	-25.00 (11.79)
	CYCLE 17 DAY 1	6	63.89 (26.70)	6	-13.89 (19.48)	1	16.67 (-)	1	-50.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	75.00 (25.28)	6	-2.78 (38.61)	1	16.67 (-)	1	-50.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	79.17 (31.55)	4	-8.33 (16.67)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	75.00 (11.79)	2	-16.67 (0.00)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	75.00 (11.79)	2	-16.67 (0.00)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	75.00 (11.79)	2	-16.67 (0.00)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	75.00 (11.79)	2	-16.67 (0.00)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	50.00 (23.57)	2	-41.67 (11.79)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	58.33 (35.36)	2	-33.33 (23.57)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	114	61.55 (30.01)	106	-11.95 (32.02)	109	61.93 (30.52)	101	-14.36 (29.82)
	30 DAY FOLLOW UP	28	60.12 (30.20)	25	-14.00 (38.99)	28	69.05 (32.30)	27	-15.43 (27.71)
	BASELINE MMRM*	190	71.49 (26.87)			167	74.85 (24.26)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Social functioning Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Social functioning	CYCLE 1 DAY 1		1.32 (-1.23, 3.88)		-1.28 (-4.28, 1.71)	2.61 (-1.33, 6.54)	0.1941		
	CYCLE 2 DAY 1		1.09 (-1.38, 3.56)		-1.52 (-4.36, 1.31)	2.62 (-1.15, 6.38)	0.1723		
	CYCLE 3 DAY 1		0.86 (-1.57, 3.30)		-1.77 (-4.65, 1.12)	2.63 (-1.15, 6.41)	0.1720		
	CYCLE 4 DAY 1		0.64 (-1.82, 3.09)		-2.01 (-5.14, 1.12)	2.64 (-1.34, 6.63)	0.1925		
	CYCLE 5 DAY 1		0.41 (-2.12, 2.93)		-2.25 (-5.79, 1.29)	2.66 (-1.69, 7.00)	0.2301		
	CYCLE 6 DAY 1		0.18 (-2.47, 2.82)		-2.49 (-6.54, 1.56)	2.67 (-2.17, 7.51)	0.2784		
	CYCLE 7 DAY 1		-0.05 (-2.85, 2.75)		-2.73 (-7.38, 1.91)	2.68 (-2.75, 8.11)	0.3309		
	CYCLE 8 DAY 1		-0.28 (-3.28, 2.72)		-2.97 (-8.26, 2.31)	2.69 (-3.39, 8.77)	0.3827		
	CYCLE 9 DAY 1		-0.51 (-3.74, 2.71)		-3.22 (-9.18, 2.75)	2.71 (-4.08, 9.49)	0.4312		
	CYCLE 10 DAY 1		-0.74 (-4.22, 2.74)		-3.46 (-10.12, 3.21)	2.72 (-4.80, 10.24)	0.4752		
	CYCLE 11 DAY 1		-0.97 (-4.71, 2.78)		-3.70 (-11.08, 3.68)	2.73 (-5.55, 11.01)	0.5144		
	CYCLE 12 DAY 1		-1.20 (-5.23, 2.83)		-3.94 (-12.05, 4.17)	2.74 (-6.32, 11.80)	0.5491		
	CYCLE 13 DAY 1		-1.43 (-5.76, 2.90)		-4.18 (-13.03, 4.67)	2.76 (-7.10, 12.61)	0.5798		
	CYCLE 14 DAY 1		-1.66 (-6.29, 2.98)		-4.42 (-14.02, 5.17)	2.77 (-7.89, 13.42)	0.6070		
	CYCLE 15 DAY 1		-1.89 (-6.84, 3.07)		-4.67 (-15.01, 5.68)	2.78 (-8.69, 14.25)	0.6310		
	CYCLE 16 DAY 1		-2.11 (-7.39, 3.16)		-4.91 (-16.01, 6.19)	2.79 (-9.50, 15.08)	0.6524		
	CYCLE 17 DAY 1		-2.34 (-7.95, 3.26)		-5.15 (-17.01, 6.71)	2.81 (-10.31, 15.92)	0.6715		
	CYCLE 18 DAY 1		-2.57 (-8.51, 3.36)		-5.39 (-18.01, 7.23)	2.82 (-11.12, 16.76)	0.6886		
	CYCLE 19 DAY 1		-2.80 (-9.07, 3.47)		-5.63 (-19.01, 7.75)	2.83 (-11.95, 17.61)	0.7040		
	CYCLE 20 DAY 1		-3.03 (-9.64, 3.58)		-5.87 (-20.02, 8.27)	2.84 (-12.77, 18.46)	0.7180		
	CYCLE 21 DAY 1		-3.26 (-10.21, 3.69)		-6.12 (-21.03, 8.80)	2.86 (-13.60, 19.31)	0.7306		
	CYCLE 22 DAY 1		-3.49 (-10.78, 3.80)		-6.36 (-22.04, 9.32)	2.87 (-14.43, 20.16)	0.7422		
	CYCLE 23 DAY 1		-3.72 (-11.36, 3.92)		-6.60 (-23.05, 9.85)	2.88 (-15.26, 21.02)	0.7527		
	CYCLE 24 DAY 1		-3.95 (-11.94, 4.04)		-6.84 (-24.06, 10.38)	2.89 (-16.09, 21.88)	0.7623		
	CYCLE 25 DAY 1		-4.18 (-12.51, 4.16)		-7.08 (-25.08, 10.91)	2.91 (-16.92, 22.73)	0.7712		
	CYCLE 26 DAY 1		-4.41 (-13.09, 4.28)		-7.32 (-26.09, 11.44)	2.92 (-17.76, 23.59)	0.7794		
	CYCLE 27 DAY 1		-4.64 (-13.68, 4.40)		-7.57 (-27.10, 11.97)	2.93 (-18.60, 24.46)	0.7870		
	OVERALL	190	-0.29 (-2.84, 2.26)	167	-2.95 (-6.56, 0.67)	2.66 (-1.77, 7.08)	0.2381	0.13 (-0.08, 0.34)	0.2298

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	91/ 220 (41.4)		72/ 221 (32.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.2 (6.6, 11.6)		4.1 (3.5, 6.3)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.57 (0.41 , 0.78)	
log-rank p-value		0.0005	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.57 (0.41 , 0.79)	
log-rank p-value		0.0007	

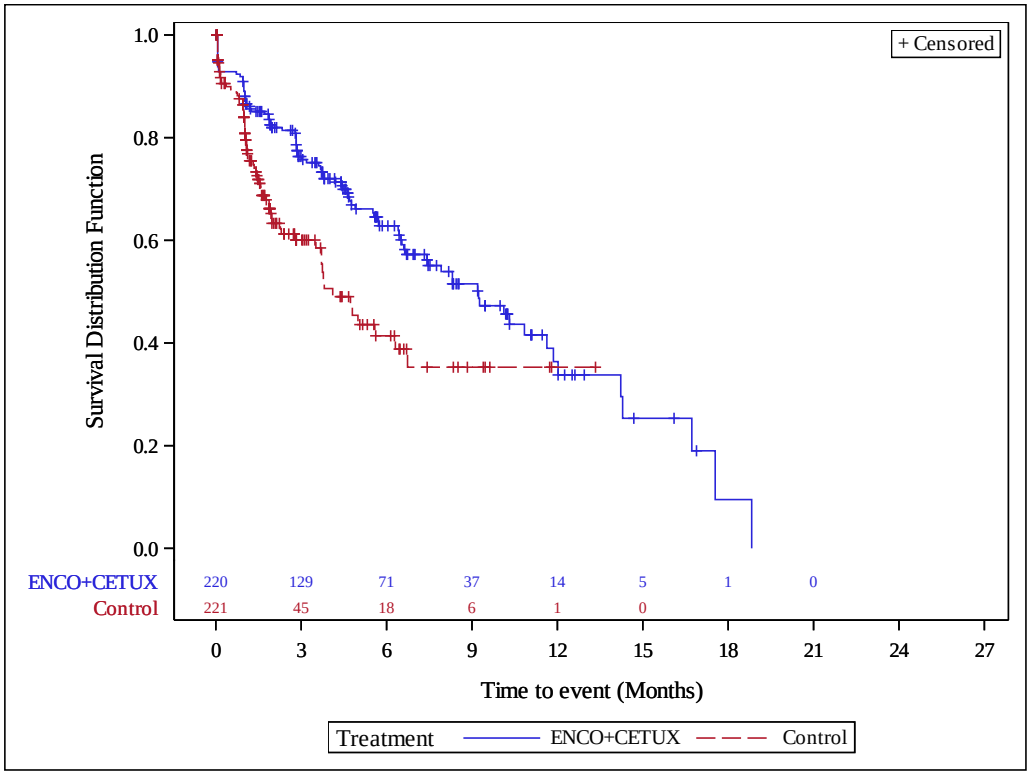
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.7255
0	48/ 113 (42.5)	9.3 (6.7, 14.2)	36/ 112 (32.1)	4.1 (3.5, NE)	0.53 (0.33 , 0.84)	0.0057	
1	43/ 107 (40.2)	8.3 (4.8, 11.9)	36/ 109 (33.0)	4.7 (2.0, NE)	0.60 (0.37 , 0.95)	0.0264	
Prior Use of Irinotecan							0.7141
Yes	47/ 113 (41.6)	6.7 (4.9, 11.6)	40/ 112 (35.7)	3.5 (1.9, 6.3)	0.55 (0.35 , 0.85)	0.0062	
No	44/ 107 (41.1)	10.3 (8.3, 16.7)	32/ 109 (29.4)	4.8 (3.8, NE)	0.59 (0.37 , 0.96)	0.0306	
Cetuximab Source							0.0985
US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (5.7, NE)	8/ 29 (27.6)	1.5 (1.0, NE)	0.25 (0.08 , 0.79)	0.0118	
EU-approved	85/ 192 (44.3)	8.3 (6.5, 11.6)	64/ 192 (33.3)	4.7 (3.5, 6.7)	0.61 (0.44 , 0.86)	0.0044	
Region							0.3307
North America	7/ 29 (24.1)	NE (5.7, NE)	8/ 29 (27.6)	1.5 (1.0, NE)	0.29 (0.10 , 0.85)	0.0188	
Europe	58/ 144 (40.3)	10.3 (6.6, 14.2)	41/ 125 (32.8)	4.8 (3.7, NE)	0.61 (0.40 , 0.92)	0.0175	
Rest of World	26/ 47 (55.3)	6.5 (4.6, 9.2)	23/ 67 (34.3)	3.7 (1.9, NE)	0.60 (0.33 , 1.10)	0.0921	
Number of Prior Regimens							0.0732
1	64/ 146 (43.8)	10.1 (6.4, 11.9)	43/ 145 (29.7)	4.8 (3.7, NE)	0.67 (0.45 , 1.01)	0.0510	
2+	27/ 74 (36.5)	8.3 (6.5, NE)	29/ 76 (38.2)	2.3 (1.4, 6.3)	0.40 (0.23 , 0.70)	0.0009	
Race							0.7389
Caucasian	74/ 183 (40.4)	10.3 (6.5, 14.2)	55/ 172 (32.0)	4.7 (3.5, 6.7)	0.57 (0.39 , 0.82)	0.0020	
Non-Caucasian	15/ 29 (51.7)	7.4 (5.5, 9.2)	15/ 42 (35.7)	3.7 (1.3, NE)	0.60 (0.28 , 1.27)	0.1731	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2295
<65 years	53/ 137 (38.7)	9.2 (6.5, 12.0)	52/ 149 (34.9)	3.7 (2.0, 6.7)	0.50 (0.33 , 0.74)	0.0005	
>=65 years	38/ 83 (45.8)	9.3 (5.7, 14.3)	20/ 72 (27.8)	5.0 (3.8, NE)	0.73 (0.41 , 1.28)	0.2645	
Gender							0.4530
Male	49/ 114 (43.0)	8.3 (6.4, 11.9)	27/ 94 (28.7)	6.3 (3.7, NE)	0.62 (0.37 , 1.02)	0.0550	
Female	42/ 106 (39.6)	10.1 (6.4, 17.5)	45/ 127 (35.4)	3.8 (1.9, 5.6)	0.53 (0.34 , 0.82)	0.0039	
Number of organs involved at baseline							0.9074
<=2	51/ 117 (43.6)	10.3 (6.7, 12.0)	32/ 123 (26.0)	6.3 (2.8, NE)	0.55 (0.34 , 0.89)	0.0134	
>=3	40/ 103 (38.8)	7.5 (4.9, NE)	40/ 98 (40.8)	3.7 (2.3, 5.6)	0.60 (0.38 , 0.94)	0.0226	
Baseline CEA							0.9167
>ULN	68/ 153 (44.4)	7.5 (4.9, 10.3)	61/ 178 (34.3)	3.7 (2.3, 5.0)	0.61 (0.42 , 0.87)	0.0059	
<=ULN	23/ 67 (34.3)	12.0 (9.2, 18.8)	11/ 42 (26.2)	6.3 (3.8, NE)	0.54 (0.25 , 1.15)	0.1042	
Baseline CRP							0.8945
>ULN	29/ 79 (36.7)	6.4 (3.8, 11.9)	32/ 90 (35.6)	3.7 (1.9, 5.0)	0.57 (0.34 , 0.95)	0.0290	
<=ULN	62/ 139 (44.6)	9.3 (7.5, 14.2)	39/ 126 (31.0)	5.6 (3.5, NE)	0.58 (0.38 , 0.89)	0.0117	
Removal status of primary tumor							0.6747
Complete resection	49/ 123 (39.8)	10.3 (7.4, 14.3)	38/ 122 (31.1)	4.8 (2.3, NE)	0.53 (0.34 , 0.83)	0.0049	
No resection/Partial resection	42/ 97 (43.3)	7.9 (4.7, 11.9)	34/ 99 (34.3)	3.8 (2.3, 6.3)	0.61 (0.38 , 0.98)	0.0400	
Side of tumor							0.6186
Left	33/ 83 (39.8)	9.2 (7.4, 11.6)	21/ 68 (30.9)	6.3 (2.0, NE)	0.51 (0.28 , 0.92)	0.0229	
Right	45/ 110 (40.9)	10.8 (5.6, 16.7)	36/ 119 (30.3)	5.6 (2.3, NE)	0.66 (0.42 , 1.05)	0.0761	
Both	4/ 11 (36.4)	NE (1.7, NE)	9/ 22 (40.9)	2.8 (1.1, 3.7)	0.28 (0.07 , 1.06)	0.0461	
Liver metastases 1							0.0139
Yes	51/ 134 (38.1)	6.6 (5.7, 10.3)	51/ 128 (39.8)	2.0 (1.4, 3.8)	0.36 (0.24 , 0.55)	<.0001	
No	40/ 86 (46.5)	10.8 (7.5, 14.3)	21/ 93 (22.6)	6.7 (4.8, NE)	0.92 (0.53 , 1.61)	0.7616	

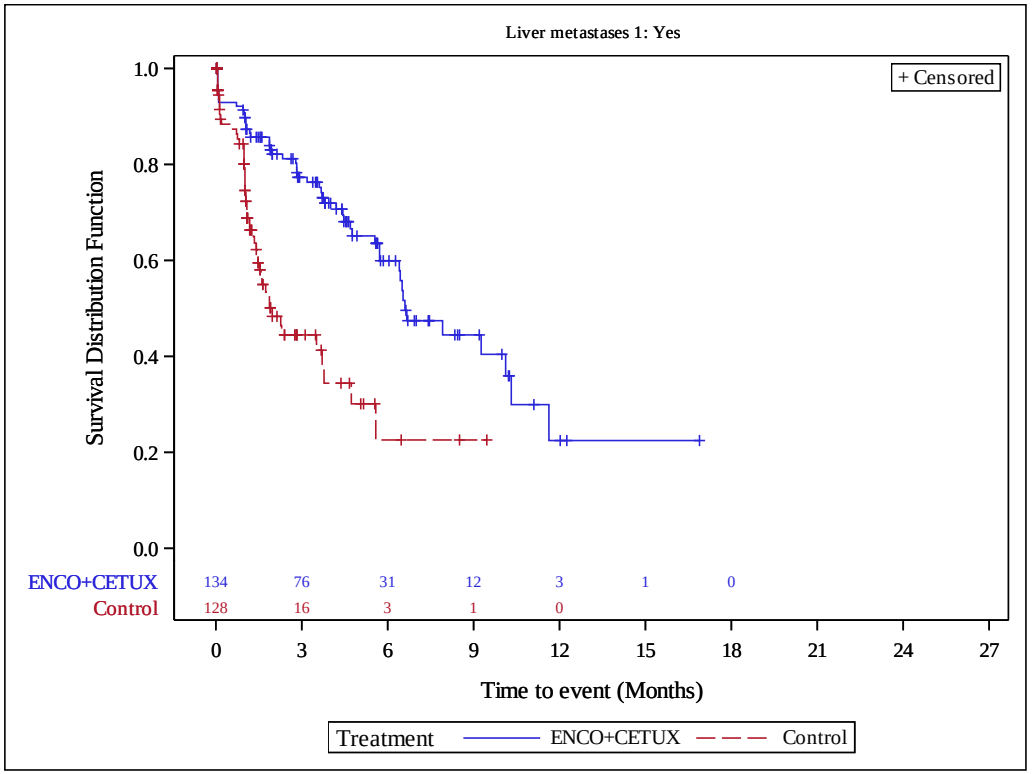
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



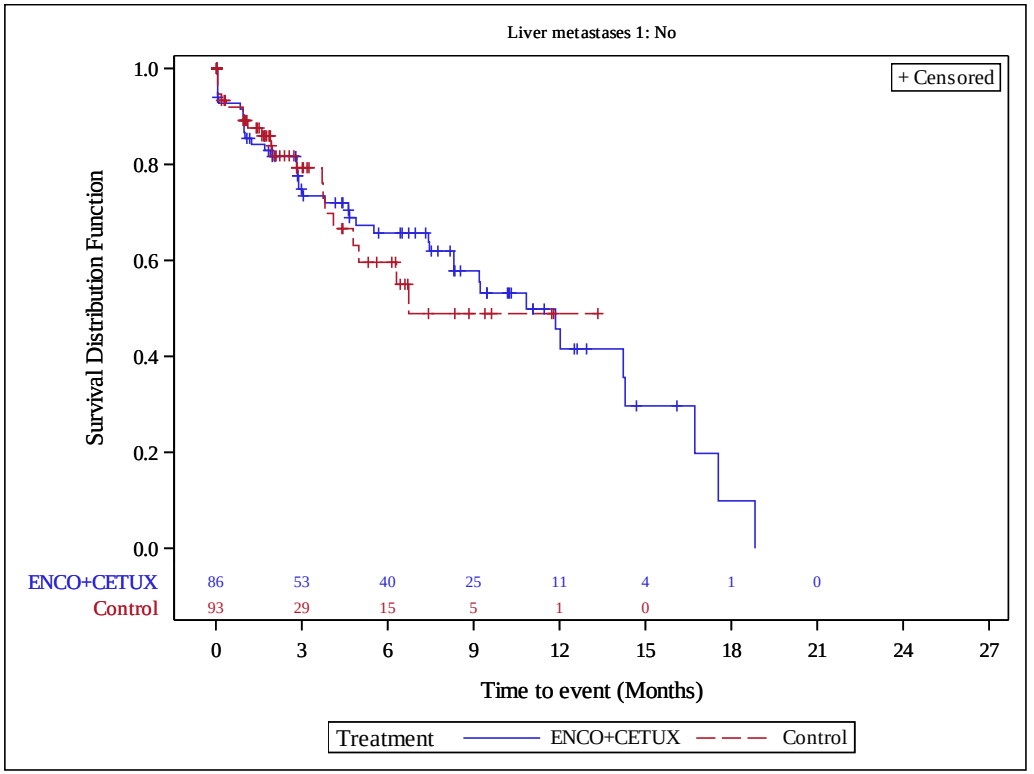
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Social functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



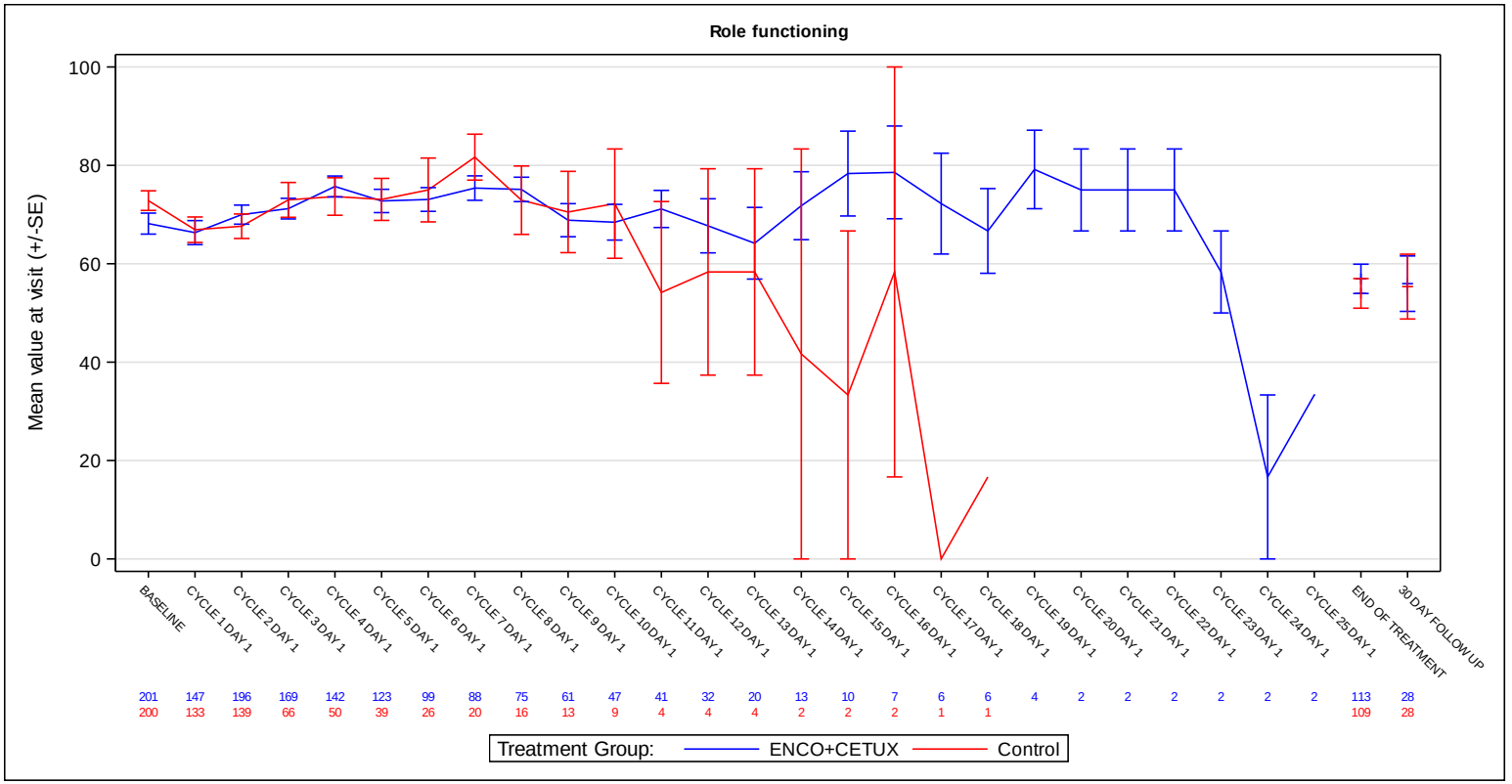
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Role functioning	BASELINE	201	68.16 (30.24)			200	72.83 (28.17)		
	CYCLE 1 DAY 1	147	66.33 (29.61)	130	-5.90 (20.84)	133	66.92 (29.87)	121	-4.96 (21.91)
	CYCLE 2 DAY 1	196	69.98 (27.14)	179	0.84 (25.92)	139	67.63 (29.34)	131	-5.60 (22.32)
	CYCLE 3 DAY 1	169	71.20 (27.26)	157	2.65 (28.84)	66	72.98 (28.76)	60	-0.28 (25.40)
	CYCLE 4 DAY 1	142	75.70 (25.31)	132	3.41 (28.52)	50	73.67 (26.96)	47	-0.71 (26.00)
	CYCLE 5 DAY 1	123	72.76 (26.25)	114	0.73 (27.99)	39	73.08 (26.66)	35	-5.24 (26.44)
	CYCLE 6 DAY 1	99	73.06 (24.01)	92	-1.09 (31.04)	26	75.00 (33.08)	22	-7.58 (32.42)
	CYCLE 7 DAY 1	88	75.38 (23.29)	82	0.20 (28.27)	20	81.67 (20.87)	17	3.92 (17.21)
	CYCLE 8 DAY 1	75	75.11 (21.47)	72	0.69 (25.40)	16	72.92 (27.81)	13	-12.82 (21.68)
	CYCLE 9 DAY 1	61	68.85 (26.26)	59	-7.06 (30.67)	13	70.51 (29.78)	10	-10.00 (17.92)
	CYCLE 10 DAY 1	47	68.44 (24.88)	46	-9.78 (21.25)	9	72.22 (33.33)	8	-4.17 (7.72)
	CYCLE 11 DAY 1	41	71.14 (24.16)	41	-7.32 (23.88)	4	54.17 (36.96)	4	-8.33 (21.52)
	CYCLE 12 DAY 1	32	67.71 (31.09)	32	-11.46 (25.20)	4	58.33 (41.94)	4	-4.17 (8.33)
	CYCLE 13 DAY 1	20	64.17 (32.57)	20	-14.17 (28.75)	4	58.33 (41.94)	4	-4.17 (8.33)
	CYCLE 14 DAY 1	13	71.79 (24.89)	13	-8.97 (22.17)	2	41.67 (58.93)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 15 DAY 1	10	78.33 (27.27)	10	-0.00 (17.57)	2	33.33 (47.14)	2	-8.33 (11.79)
	CYCLE 16 DAY 1	7	78.57 (24.93)	7	4.76 (15.85)	2	58.33 (58.93)	2	16.67 (0.00)
	CYCLE 17 DAY 1	6	72.22 (25.09)	6	-2.78 (12.55)	1	0.00 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	66.67 (21.08)	6	-8.33 (13.94)	1	16.67 (-)	1	16.67 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	79.17 (15.96)	4	-8.33 (16.67)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	75.00 (11.79)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	75.00 (11.79)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	75.00 (11.79)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	58.33 (11.79)	2	-33.33 (0.00)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	-75.00 (35.36)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	33.33 (0.00)	2	-58.33 (11.79)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	56.93 (31.63)	105	-15.71 (30.12)	109	53.98 (31.42)	101	-18.81 (32.29)
	30 DAY FOLLOW UP	28	55.95 (29.82)	25	-18.00 (30.02)	28	55.36 (34.86)	27	-27.78 (29.96)
	BASELINE MMRM*	191	69.11 (29.91)			167	72.46 (28.34)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Role functioning Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Role functioning	CYCLE 1 DAY 1		0.10 (-2.70, 2.89)		-4.90 (-8.17, -1.64)	5.00 (0.70, 9.30)	0.0228		
	CYCLE 2 DAY 1		-0.29 (-2.91, 2.33)		-5.03 (-8.03, -2.04)	4.74 (0.76, 8.72)	0.0197		
	CYCLE 3 DAY 1		-0.68 (-3.22, 1.86)		-5.16 (-8.21, -2.11)	4.49 (0.51, 8.46)	0.0270		
	CYCLE 4 DAY 1		-1.07 (-3.62, 1.49)		-5.29 (-8.72, -1.87)	4.23 (-0.05, 8.50)	0.0525		
	CYCLE 5 DAY 1		-1.45 (-4.12, 1.22)		-5.42 (-9.45, -1.40)	3.97 (-0.86, 8.80)	0.1067		
	CYCLE 6 DAY 1		-1.84 (-4.71, 1.03)		-5.55 (-10.33, -0.78)	3.71 (-1.86, 9.29)	0.1899		
	CYCLE 7 DAY 1		-2.23 (-5.37, 0.92)		-5.69 (-11.30, -0.07)	3.46 (-2.97, 9.89)	0.2895		
	CYCLE 8 DAY 1		-2.62 (-6.08, 0.85)		-5.82 (-12.32, 0.69)	3.20 (-4.17, 10.57)	0.3913		
	CYCLE 9 DAY 1		-3.00 (-6.84, 0.83)		-5.95 (-13.37, 1.48)	2.94 (-5.41, 11.30)	0.4864		
	CYCLE 10 DAY 1		-3.39 (-7.62, 0.84)		-6.08 (-14.45, 2.29)	2.69 (-6.69, 12.07)	0.5710		
	CYCLE 11 DAY 1		-3.78 (-8.43, 0.87)		-6.21 (-15.54, 3.13)	2.43 (-8.00, 12.86)	0.6446		
	CYCLE 12 DAY 1		-4.17 (-9.25, 0.92)		-6.34 (-16.64, 3.97)	2.17 (-9.32, 13.66)	0.7081		
	CYCLE 13 DAY 1		-4.55 (-10.09, 0.98)		-6.47 (-17.76, 4.82)	1.91 (-10.65, 14.48)	0.7627		
	CYCLE 14 DAY 1		-4.94 (-10.93, 1.05)		-6.60 (-18.87, 5.67)	1.66 (-12.00, 15.31)	0.8099		
	CYCLE 15 DAY 1		-5.33 (-11.79, 1.13)		-6.73 (-20.00, 6.54)	1.40 (-13.35, 16.15)	0.8507		
	CYCLE 16 DAY 1		-5.72 (-12.64, 1.21)		-6.86 (-21.12, 7.40)	1.14 (-14.71, 17.00)	0.8863		
	CYCLE 17 DAY 1		-6.10 (-13.51, 1.30)		-6.99 (-22.25, 8.27)	0.89 (-16.07, 17.85)	0.9174		
	CYCLE 18 DAY 1		-6.49 (-14.38, 1.39)		-7.12 (-23.38, 9.14)	0.63 (-17.44, 18.70)	0.9449		
	CYCLE 19 DAY 1		-6.88 (-15.25, 1.49)		-7.25 (-24.52, 10.02)	0.37 (-18.81, 19.56)	0.9693		
	CYCLE 20 DAY 1		-7.27 (-16.12, 1.59)		-7.38 (-25.66, 10.89)	0.12 (-20.19, 20.42)	0.9910		
	CYCLE 21 DAY 1		-7.65 (-17.00, 1.69)		-7.51 (-26.79, 11.77)	-0.14 (-21.56, 21.28)	0.9896		
	CYCLE 22 DAY 1		-8.04 (-17.88, 1.79)		-7.64 (-27.93, 12.65)	-0.40 (-22.94, 22.14)	0.9720		
	CYCLE 23 DAY 1		-8.43 (-18.76, 1.90)		-7.77 (-29.07, 13.52)	-0.66 (-24.32, 23.01)	0.9562		
	CYCLE 24 DAY 1		-8.82 (-19.64, 2.01)		-7.90 (-30.21, 14.40)	-0.91 (-25.70, 23.88)	0.9418		
	CYCLE 25 DAY 1		-9.20 (-20.52, 2.11)		-8.03 (-31.35, 15.29)	-1.17 (-27.08, 24.74)	0.9287		
	CYCLE 26 DAY 1		-9.59 (-21.41, 2.22)		-8.17 (-32.50, 16.17)	-1.43 (-28.47, 25.61)	0.9167		
	CYCLE 27 DAY 1		-9.98 (-22.29, 2.33)		-8.30 (-33.64, 17.05)	-1.68 (-29.85, 26.48)	0.9056		
	OVERALL	191	-2.42 (-5.13, 0.29)	167	-6.35 (-10.50, -2.19)	3.92 (-1.03, 8.88)	0.1202	0.17 (-0.04, 0.38)	0.1115

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	87/ 220 (39.5)		89/ 221 (40.3)
Median time to first event (95%-CI) (months)	9.2 (6.6, 10.3)		3.3 (2.0, 4.7)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.43 (0.32 , 0.59)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.44 (0.32 , 0.60)	
log-rank p-value		<.0001	

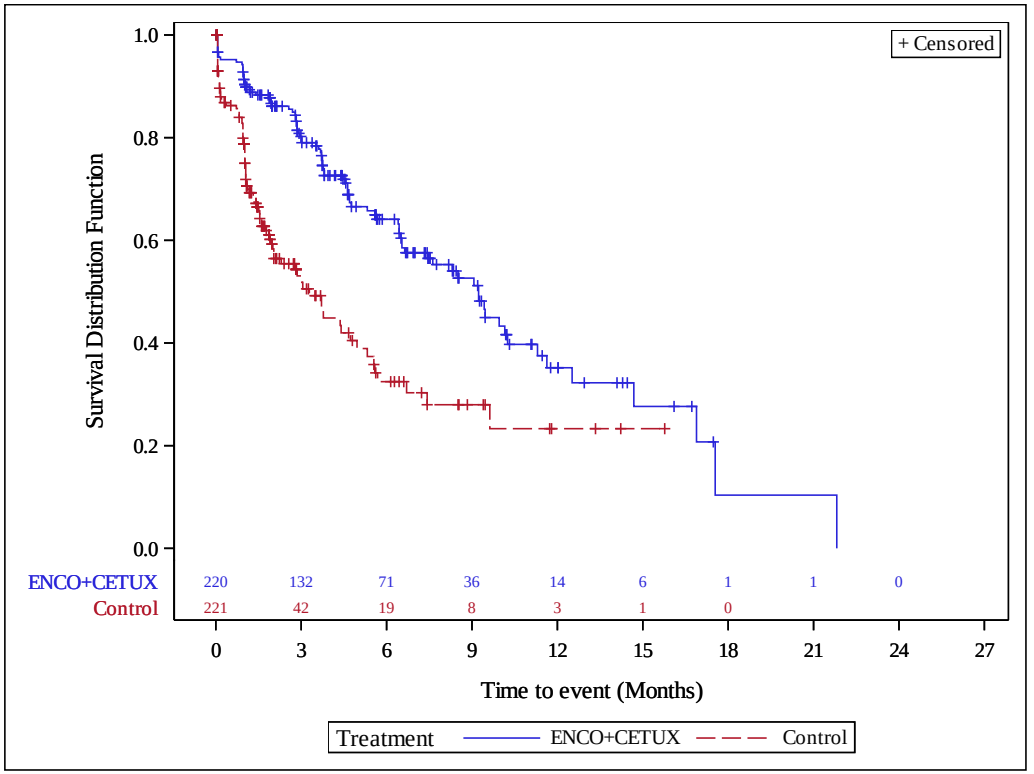
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0513
0	44/ 113 (38.9)	11.3 (8.5, 16.9)	49/ 112 (43.8)	2.9 (1.6, 5.0)	0.33 (0.21 , 0.51)	<.0001	
1	43/ 107 (40.2)	6.5 (4.7, 9.1)	40/ 109 (36.7)	3.7 (1.9, 6.7)	0.60 (0.39 , 0.93)	0.0225	
Prior Use of Irinotecan							0.6266
Yes	46/ 113 (40.7)	6.5 (4.6, 10.3)	46/ 112 (41.1)	2.9 (1.6, 4.4)	0.45 (0.29 , 0.68)	0.0001	
No	41/ 107 (38.3)	9.5 (7.6, 17.5)	43/ 109 (39.4)	4.4 (2.0, 5.6)	0.41 (0.26 , 0.64)	<.0001	
Cetuximab Source							0.9088
US-licensed	8/ 28 (28.6)	9.4 (3.7, NE)	6/ 29 (20.7)	1.9 (1.1, NE)	0.34 (0.10 , 1.09)	0.0584	
EU-approved	79/ 192 (41.1)	9.2 (6.5, 11.3)	83/ 192 (43.2)	3.3 (2.0, 5.0)	0.44 (0.32 , 0.61)	<.0001	
Region							0.7243
North America	8/ 29 (27.6)	9.4 (6.6, NE)	6/ 29 (20.7)	1.9 (1.1, NE)	0.32 (0.10 , 1.05)	0.0491	
Europe	54/ 144 (37.5)	10.0 (7.5, 12.5)	53/ 125 (42.4)	3.7 (2.8, 5.6)	0.39 (0.26 , 0.59)	<.0001	
Rest of World	25/ 47 (53.2)	4.8 (3.7, 9.2)	30/ 67 (44.8)	2.0 (1.1, 5.3)	0.55 (0.32 , 0.94)	0.0277	
Number of Prior Regimens							0.8934
1	57/ 146 (39.0)	9.1 (6.5, 14.7)	59/ 145 (40.7)	3.7 (2.0, 5.6)	0.43 (0.30 , 0.63)	<.0001	
2+	30/ 74 (40.5)	9.2 (4.8, 10.3)	30/ 76 (39.5)	2.9 (1.5, 7.4)	0.45 (0.26 , 0.77)	0.0026	
Race							0.8756
Caucasian	69/ 183 (37.7)	9.5 (6.6, 12.5)	63/ 172 (36.6)	3.7 (2.3, 5.6)	0.43 (0.30 , 0.61)	<.0001	
Non-Caucasian	16/ 29 (55.2)	6.4 (3.5, 10.2)	23/ 42 (54.8)	1.5 (1.0, 4.4)	0.48 (0.25 , 0.94)	0.0285	
Age <65 years vs. >=65 years							0.5023
<65 years	50/ 137 (36.5)	9.2 (6.5, 11.6)	61/ 149 (40.9)	3.3 (2.0, 4.7)	0.40 (0.27 , 0.59)	<.0001	
>=65 years	37/ 83 (44.6)	7.6 (5.7, 12.5)	28/ 72 (38.9)	3.1 (1.5, 9.6)	0.48 (0.29 , 0.81)	0.0048	
Gender							0.3486
Male	47/ 114 (41.2)	9.2 (4.7, 11.3)	36/ 94 (38.3)	3.7 (2.0, 5.6)	0.49 (0.31 , 0.77)	0.0016	
Female	40/ 106 (37.7)	9.2 (6.6, 14.7)	53/ 127 (41.7)	2.9 (1.5, 5.6)	0.38 (0.25 , 0.59)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.5114
<=2	48/ 117 (41.0)	9.5 (7.5, 14.7)	39/ 123 (31.7)	3.8 (1.9, NE)	0.51 (0.33 , 0.80)	0.0030	
>=3	39/ 103 (37.9)	7.6 (4.7, 12.5)	50/ 98 (51.0)	2.9 (1.9, 4.7)	0.39 (0.26 , 0.60)	<.0001	
Baseline CEA							0.4279
>ULN	61/ 153 (39.9)	7.6 (5.7, 10.2)	76/ 178 (42.7)	3.1 (1.9, 4.4)	0.42 (0.30 , 0.59)	<.0001	
<=ULN	26/ 67 (38.8)	14.7 (8.5, 17.5)	13/ 42 (31.0)	7.4 (1.9, NE)	0.55 (0.27 , 1.10)	0.0822	
Baseline CRP							0.6150
>ULN	24/ 79 (30.4)	6.5 (4.5, 11.3)	38/ 90 (42.2)	3.0 (1.3, 5.0)	0.38 (0.22 , 0.64)	0.0002	
<=ULN	62/ 139 (44.6)	9.4 (7.6, 12.5)	49/ 126 (38.9)	3.7 (1.9, 7.4)	0.48 (0.33 , 0.72)	0.0002	
Removal status of primary tumor							0.1629
Complete resection	44/ 123 (35.8)	10.3 (9.2, 21.8)	50/ 122 (41.0)	3.0 (1.9, 5.3)	0.38 (0.25 , 0.57)	<.0001	
No resection/Partial resection	43/ 97 (44.3)	6.5 (4.7, 9.1)	39/ 99 (39.4)	3.7 (1.6, 6.7)	0.52 (0.33 , 0.81)	0.0034	
Side of tumor							0.9461
Left	27/ 83 (32.5)	9.2 (7.5, 21.8)	23/ 68 (33.8)	5.3 (2.0, NE)	0.42 (0.23 , 0.74)	0.0023	
Right	46/ 110 (41.8)	8.5 (4.8, 12.5)	50/ 119 (42.0)	2.9 (1.5, 5.6)	0.47 (0.31 , 0.71)	0.0002	
Both	6/ 11 (54.5)	10.3 (0.1, 10.3)	11/ 22 (50.0)	2.0 (1.0, 3.7)	0.39 (0.12 , 1.19)	0.0802	
Liver metastases 1							0.0264
Yes	54/ 134 (40.3)	7.5 (5.3, 10.0)	60/ 128 (46.9)	1.6 (1.3, 2.8)	0.27 (0.18 , 0.40)	<.0001	
No	33/ 86 (38.4)	12.5 (8.5, 17.5)	29/ 93 (31.2)	6.7 (3.7, NE)	0.63 (0.37 , 1.05)	0.0724	

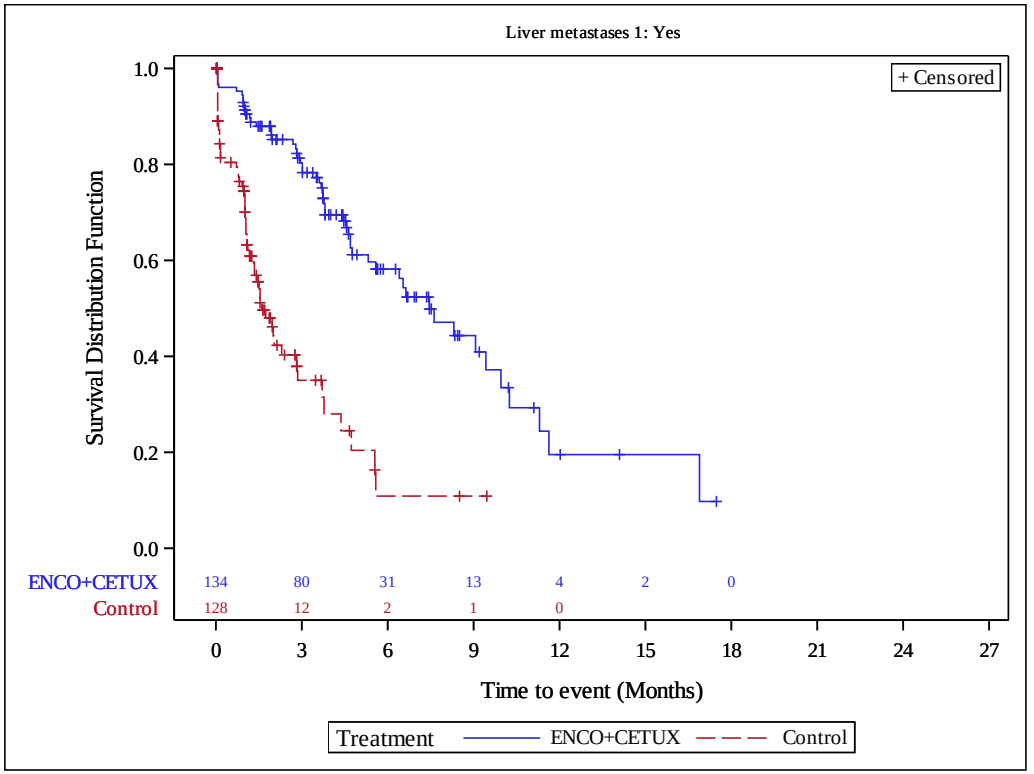
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



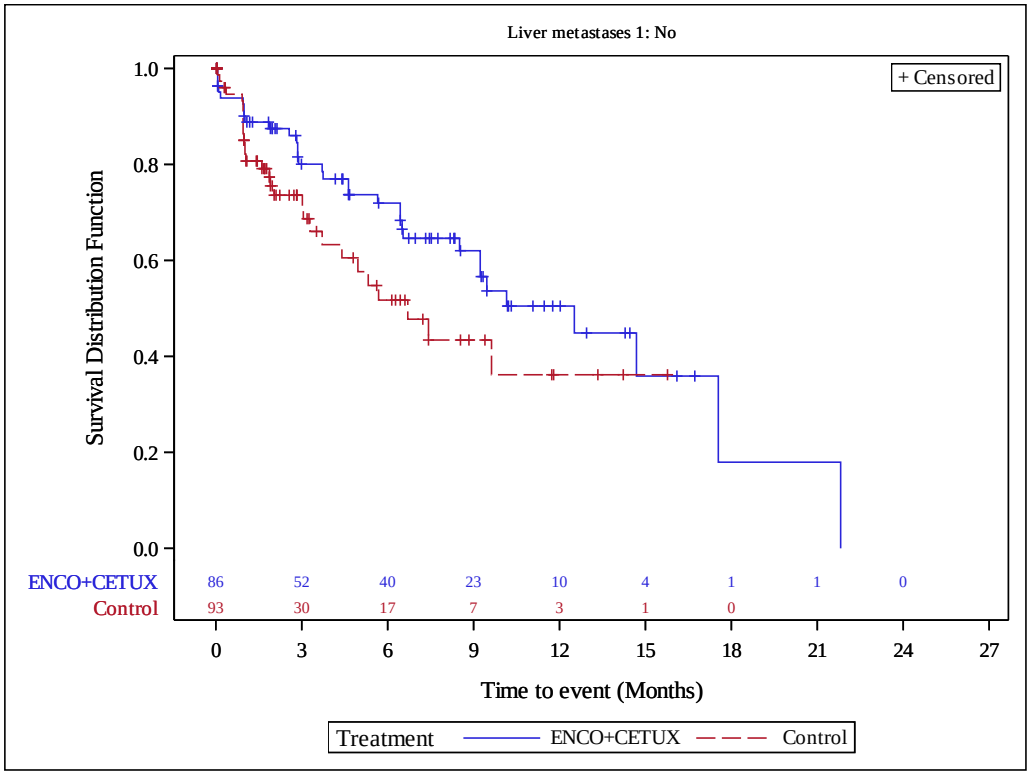
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Role functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



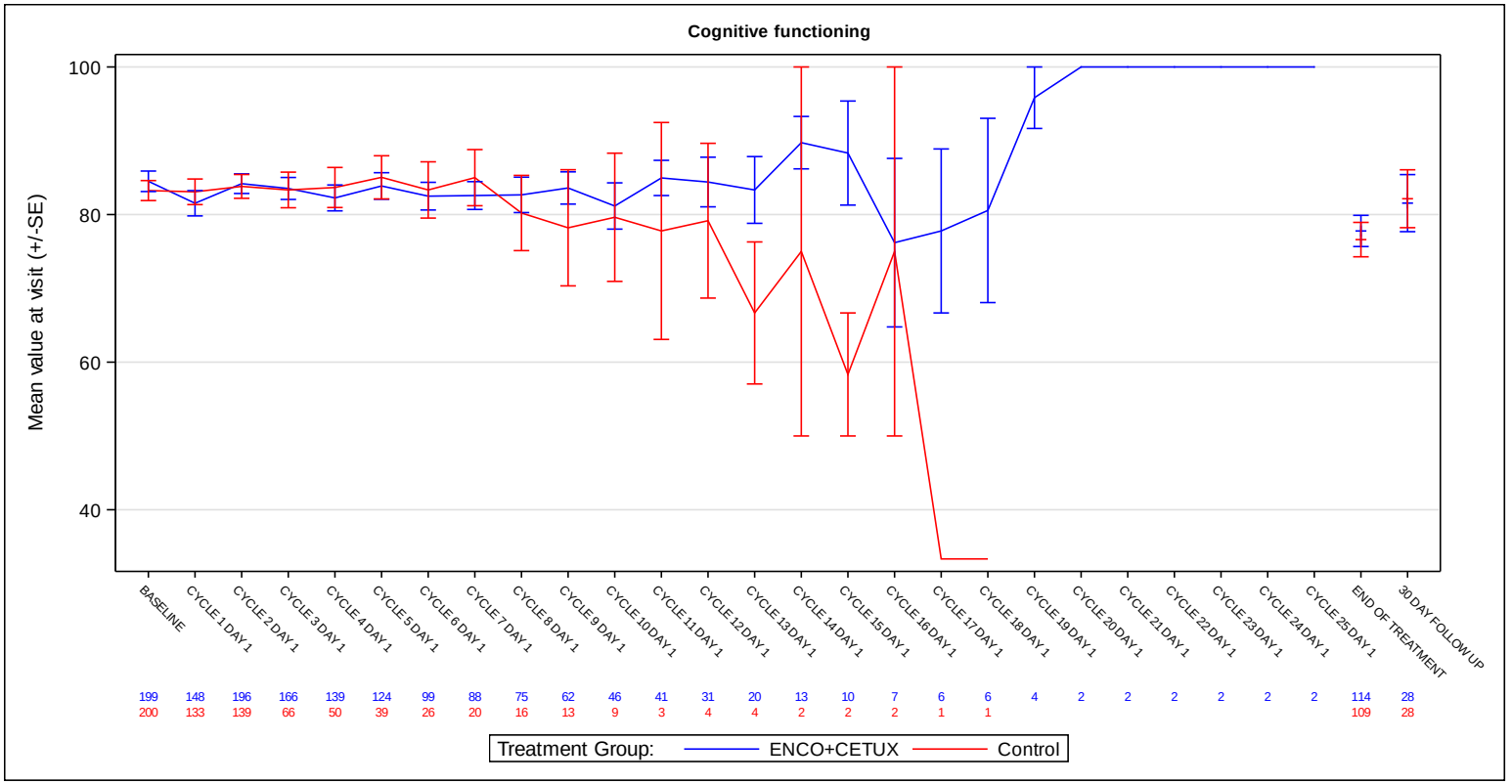
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Cognitive functioning	BASELINE	199	84.51 (19.57)			200	83.25 (19.16)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	81.53 (20.86)	130	-4.74 (14.56)	133	83.08 (19.99)	121	-0.28 (15.66)
	CYCLE 2 DAY 1	196	84.18 (18.62)	178	-0.56 (17.26)	139	83.81 (19.03)	130	-0.38 (19.63)
	CYCLE 3 DAY 1	166	83.53 (19.16)	154	-0.00 (19.80)	66	83.33 (19.61)	60	-2.78 (19.93)
	CYCLE 4 DAY 1	139	82.25 (20.68)	128	-2.08 (21.23)	50	83.67 (19.19)	47	-2.13 (16.16)
	CYCLE 5 DAY 1	124	83.87 (20.04)	113	-0.15 (21.54)	39	85.04 (18.26)	35	-1.43 (18.24)
	CYCLE 6 DAY 1	99	82.49 (18.65)	90	-2.78 (21.24)	26	83.33 (19.44)	22	-3.03 (15.12)
	CYCLE 7 DAY 1	88	82.58 (17.67)	80	-2.08 (20.78)	20	85.00 (17.01)	17	2.94 (14.71)
	CYCLE 8 DAY 1	75	82.67 (20.77)	70	-1.90 (22.80)	16	80.21 (20.38)	13	-2.56 (27.93)
	CYCLE 9 DAY 1	62	83.60 (17.20)	59	0.28 (20.64)	13	78.21 (28.37)	10	-3.33 (15.32)
	CYCLE 10 DAY 1	46	81.16 (21.26)	45	-6.67 (19.91)	9	79.63 (26.06)	8	2.08 (13.91)
	CYCLE 11 DAY 1	41	84.96 (15.28)	41	-1.22 (15.98)	3	77.78 (25.46)	3	16.67 (28.87)
	CYCLE 12 DAY 1	31	84.41 (18.73)	31	-3.76 (14.73)	4	79.17 (20.97)	4	12.50 (25.00)
	CYCLE 13 DAY 1	20	83.33 (20.23)	20	-6.67 (15.67)	4	66.67 (19.25)	4	0.00 (40.82)
	CYCLE 14 DAY 1	13	89.74 (12.80)	13	-3.85 (13.87)	2	75.00 (35.36)	2	25.00 (35.36)
	CYCLE 15 DAY 1	10	88.33 (22.29)	10	-6.67 (11.65)	2	58.33 (11.79)	2	8.33 (58.93)
	CYCLE 16 DAY 1	7	76.19 (30.21)	7	-16.67 (19.25)	2	75.00 (35.36)	2	25.00 (35.36)
	CYCLE 17 DAY 1	6	77.78 (27.22)	6	-13.89 (16.39)	1	33.33 (-)	1	33.33 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	80.56 (30.58)	6	-11.11 (25.09)	1	33.33 (-)	1	33.33 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	95.83 (8.33)	4	-4.17 (8.33)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	100.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	100.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	100.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	100.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	100.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	100.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	114	77.78 (22.58)	106	-7.70 (20.85)	109	76.61 (24.33)	101	-8.75 (23.05)
	30 DAY FOLLOW UP	28	81.55 (20.46)	25	-2.00 (21.15)	28	82.14 (20.75)	27	-5.56 (19.06)
	BASELINE MMRM*	190	84.39 (19.74)			167	83.23 (19.06)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Cognitive functioning	CYCLE 1 DAY 1		-1.48 (-3.40, 0.45)		-1.03 (-3.28, 1.21)	-0.44 (-3.40, 2.52)	0.7690		
	CYCLE 2 DAY 1		-1.52 (-3.40, 0.35)		-1.33 (-3.47, 0.81)	-0.19 (-3.04, 2.66)	0.8959		
	CYCLE 3 DAY 1		-1.57 (-3.47, 0.32)		-1.64 (-3.89, 0.62)	0.06 (-2.88, 3.01)	0.9666		
	CYCLE 4 DAY 1		-1.62 (-3.59, 0.34)		-1.94 (-4.50, 0.62)	0.32 (-2.91, 3.54)	0.8478		
	CYCLE 5 DAY 1		-1.67 (-3.76, 0.42)		-2.24 (-5.24, 0.77)	0.57 (-3.09, 4.23)	0.7602		
	CYCLE 6 DAY 1		-1.72 (-3.98, 0.54)		-2.54 (-6.08, 1.00)	0.82 (-3.38, 5.02)	0.7001		
	CYCLE 7 DAY 1		-1.77 (-4.23, 0.69)		-2.84 (-6.96, 1.28)	1.07 (-3.73, 5.87)	0.6593		
	CYCLE 8 DAY 1		-1.82 (-4.51, 0.88)		-3.14 (-7.88, 1.60)	1.32 (-4.13, 6.78)	0.6311		
	CYCLE 9 DAY 1		-1.87 (-4.81, 1.08)		-3.44 (-8.83, 1.94)	1.58 (-4.56, 7.71)	0.6111		
	CYCLE 10 DAY 1		-1.92 (-5.13, 1.30)		-3.75 (-9.78, 2.29)	1.83 (-5.01, 8.67)	0.5965		
	CYCLE 11 DAY 1		-1.96 (-5.46, 1.53)		-4.05 (-10.75, 2.66)	2.08 (-5.48, 9.64)	0.5855		
	CYCLE 12 DAY 1		-2.01 (-5.80, 1.78)		-4.35 (-11.72, 3.03)	2.33 (-5.96, 10.63)	0.5770		
	CYCLE 13 DAY 1		-2.06 (-6.15, 2.03)		-4.65 (-12.70, 3.41)	2.59 (-6.45, 11.62)	0.5703		
	CYCLE 14 DAY 1		-2.11 (-6.50, 2.28)		-4.95 (-13.69, 3.79)	2.84 (-6.94, 12.62)	0.5649		
	CYCLE 15 DAY 1		-2.16 (-6.86, 2.54)		-5.25 (-14.68, 4.17)	3.09 (-7.44, 13.62)	0.5605		
	CYCLE 16 DAY 1		-2.21 (-7.23, 2.81)		-5.55 (-15.67, 4.56)	3.34 (-7.94, 14.63)	0.5569		
	CYCLE 17 DAY 1		-2.26 (-7.59, 3.07)		-5.85 (-16.66, 4.95)	3.60 (-8.45, 15.64)	0.5538		
	CYCLE 18 DAY 1		-2.31 (-7.96, 3.34)		-6.16 (-17.65, 5.34)	3.85 (-8.96, 16.66)	0.5512		
	CYCLE 19 DAY 1		-2.36 (-8.33, 3.62)		-6.46 (-18.65, 5.73)	4.10 (-9.47, 17.68)	0.5489		
	CYCLE 20 DAY 1		-2.40 (-8.70, 3.89)		-6.76 (-19.64, 6.13)	4.35 (-9.99, 18.69)	0.5470		
	CYCLE 21 DAY 1		-2.45 (-9.08, 4.17)		-7.06 (-20.64, 6.52)	4.61 (-10.50, 19.72)	0.5453		
	CYCLE 22 DAY 1		-2.50 (-9.45, 4.45)		-7.36 (-21.64, 6.92)	4.86 (-11.02, 20.74)	0.5438		
	CYCLE 23 DAY 1		-2.55 (-9.83, 4.72)		-7.66 (-22.64, 7.32)	5.11 (-11.54, 21.76)	0.5425		
	CYCLE 24 DAY 1		-2.60 (-10.20, 5.00)		-7.96 (-23.64, 7.71)	5.36 (-12.06, 22.79)	0.5413		
	CYCLE 25 DAY 1		-2.65 (-10.58, 5.28)		-8.26 (-24.64, 8.11)	5.61 (-12.58, 23.81)	0.5402		
	CYCLE 26 DAY 1		-2.70 (-10.96, 5.57)		-8.57 (-25.64, 8.51)	5.87 (-13.10, 24.84)	0.5393		
	CYCLE 27 DAY 1		-2.75 (-11.34, 5.85)		-8.87 (-26.64, 8.91)	6.12 (-13.62, 25.86)	0.5384		
	OVERALL	190	-1.93 (-4.05, 0.19)	167	-2.54 (-5.64, 0.55)	0.61 (-3.14, 4.36)	0.7477	0.03 (-0.17, 0.24)	0.7431

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	71/ 220 (32.3)		62/ 221 (28.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	10.8 (8.3, 13.9)		6.4 (3.5, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.53 (0.38 , 0.76)	
log-rank p-value		0.0004	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.52 (0.36 , 0.74)	
log-rank p-value		0.0003	

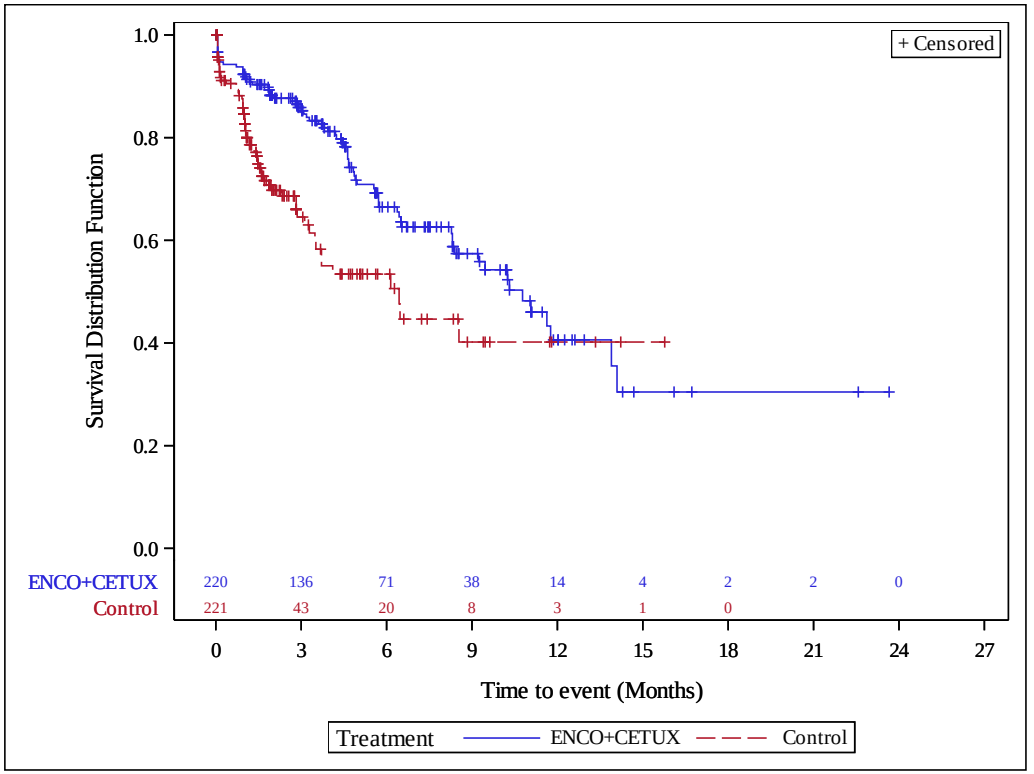
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.3563
0	35/ 113 (31.0)	11.8 (8.4, NE)	30/ 112 (26.8)	6.1 (3.1, NE)	0.41 (0.24 , 0.69)	0.0005	
1	36/ 107 (33.6)	10.3 (5.7, 11.6)	32/ 109 (29.4)	6.4 (3.3, NE)	0.64 (0.40 , 1.05)	0.0720	
Prior Use of Irinotecan							0.8200
Yes	41/ 113 (36.3)	8.4 (5.0, 11.6)	36/ 112 (32.1)	3.7 (2.0, NE)	0.57 (0.36 , 0.91)	0.0161	
No	30/ 107 (28.0)	11.8 (10.3, NE)	26/ 109 (23.9)	6.4 (3.5, NE)	0.48 (0.28 , 0.83)	0.0072	
Cetuximab Source							0.3904
US-licensed	5/ 28 (17.9)	NE (4.9, NE)	5/ 29 (17.2)	NE (1.0, NE)	0.30 (0.08 , 1.21)	0.0784	
EU-approved	66/ 192 (34.4)	10.3 (8.3, 13.9)	57/ 192 (29.7)	6.4 (3.5, NE)	0.56 (0.39 , 0.80)	0.0014	
Region							0.8157
North America	6/ 29 (20.7)	NE (4.9, NE)	5/ 29 (17.2)	NE (1.0, NE)	0.41 (0.11 , 1.48)	0.1633	
Europe	45/ 144 (31.3)	11.6 (9.5, NE)	34/ 125 (27.2)	8.5 (3.5, NE)	0.54 (0.34 , 0.86)	0.0089	
Rest of World	20/ 47 (42.6)	8.4 (4.8, 11.1)	23/ 67 (34.3)	3.7 (1.6, NE)	0.54 (0.29 , 1.01)	0.0494	
Number of Prior Regimens							0.8655
1	44/ 146 (30.1)	11.1 (9.5, NE)	40/ 145 (27.6)	6.4 (3.5, NE)	0.50 (0.32 , 0.77)	0.0015	
2+	27/ 74 (36.5)	8.4 (5.7, 13.9)	22/ 76 (28.9)	3.7 (1.7, NE)	0.59 (0.33 , 1.06)	0.0741	
Race							0.6537
Caucasian	58/ 183 (31.7)	11.6 (8.3, 14.1)	41/ 172 (23.8)	6.5 (3.5, NE)	0.59 (0.39 , 0.89)	0.0108	
Non-Caucasian	13/ 29 (44.8)	8.3 (4.8, 11.1)	18/ 42 (42.9)	2.8 (1.1, NE)	0.49 (0.24 , 1.03)	0.0569	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8908
<65 years	43/ 137 (31.4)	10.3 (8.3, 14.1)	43/ 149 (28.9)	6.1 (3.3, NE)	0.52 (0.34 , 0.81)	0.0029	
>=65 years	28/ 83 (33.7)	10.8 (6.5, NE)	19/ 72 (26.4)	NE (3.1, NE)	0.55 (0.30 , 1.01)	0.0501	
Gender							0.2787
Male	38/ 114 (33.3)	10.3 (6.4, 13.9)	23/ 94 (24.5)	6.5 (3.7, NE)	0.64 (0.37 , 1.10)	0.1015	
Female	33/ 106 (31.1)	11.8 (8.3, NE)	39/ 127 (30.7)	3.7 (2.8, NE)	0.46 (0.28 , 0.74)	0.0011	
Number of organs involved at baseline							0.7147
<=2	39/ 117 (33.3)	11.1 (8.3, NE)	28/ 123 (22.8)	NE (2.9, NE)	0.57 (0.34 , 0.95)	0.0283	
>=3	32/ 103 (31.1)	9.5 (5.7, 14.1)	34/ 98 (34.7)	6.1 (3.3, NE)	0.50 (0.31 , 0.83)	0.0058	
Baseline CEA							0.6802
>ULN	51/ 153 (33.3)	10.3 (6.4, NE)	52/ 178 (29.2)	3.7 (3.3, NE)	0.53 (0.36 , 0.80)	0.0017	
<=ULN	20/ 67 (29.9)	13.9 (9.2, NE)	10/ 42 (23.8)	NE (2.8, NE)	0.61 (0.28 , 1.32)	0.2025	
Baseline CRP							0.8539
>ULN	22/ 79 (27.8)	10.3 (4.6, NE)	27/ 90 (30.0)	3.7 (2.3, NE)	0.51 (0.28 , 0.90)	0.0187	
<=ULN	49/ 139 (35.3)	11.6 (9.2, 14.1)	34/ 126 (27.0)	8.5 (3.7, NE)	0.57 (0.37 , 0.90)	0.0148	
Removal status of primary tumor							0.8936
Complete resection	39/ 123 (31.7)	11.6 (8.4, NE)	33/ 122 (27.0)	6.5 (3.5, NE)	0.54 (0.33 , 0.87)	0.0106	
No resection/Partial resection	32/ 97 (33.0)	9.2 (4.8, NE)	29/ 99 (29.3)	3.7 (2.9, NE)	0.53 (0.31 , 0.88)	0.0133	
Side of tumor							0.2499
Left	32/ 83 (38.6)	9.2 (5.7, 11.6)	17/ 68 (25.0)	6.5 (6.1, NE)	0.73 (0.40 , 1.34)	0.3057	
Right	30/ 110 (27.3)	11.8 (8.4, NE)	33/ 119 (27.7)	4.1 (3.1, NE)	0.47 (0.28 , 0.78)	0.0028	
Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.3, NE)	9/ 22 (40.9)	2.0 (1.1, NE)	0.45 (0.13 , 1.52)	0.1857	
Liver metastases 1							0.0075
Yes	42/ 134 (31.3)	10.3 (6.4, 13.9)	44/ 128 (34.4)	2.9 (1.7, 3.7)	0.29 (0.18 , 0.46)	<.0001	
No	29/ 86 (33.7)	11.8 (8.3, NE)	18/ 93 (19.4)	NE (6.4, NE)	0.93 (0.51 , 1.69)	0.8021	

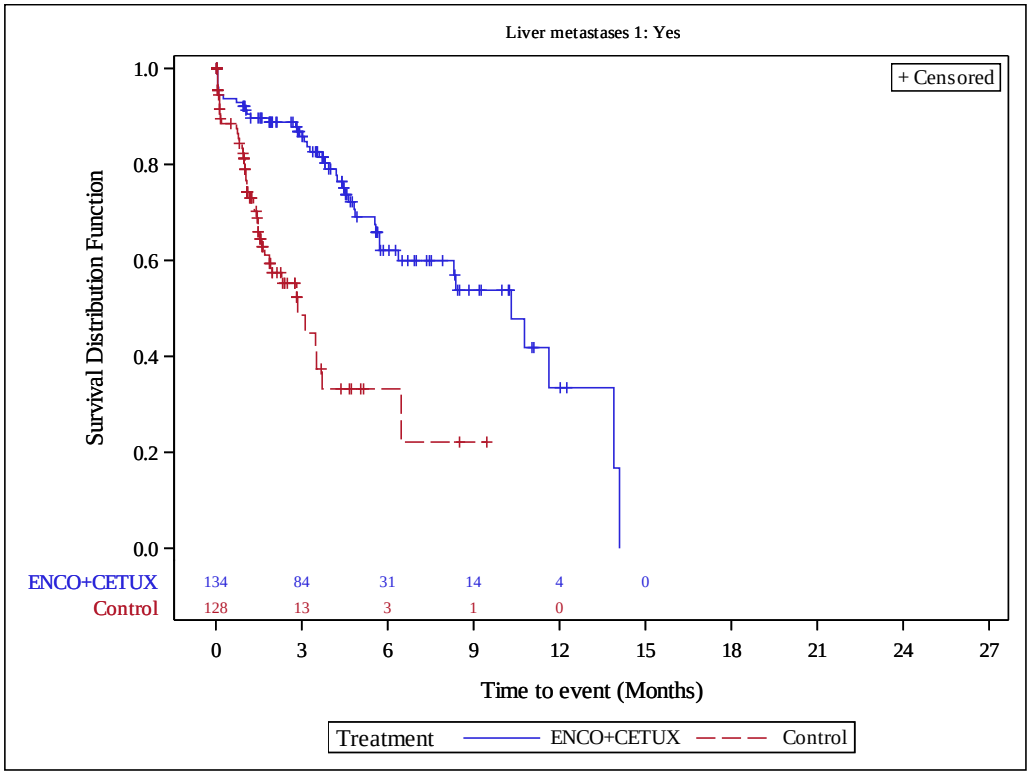
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



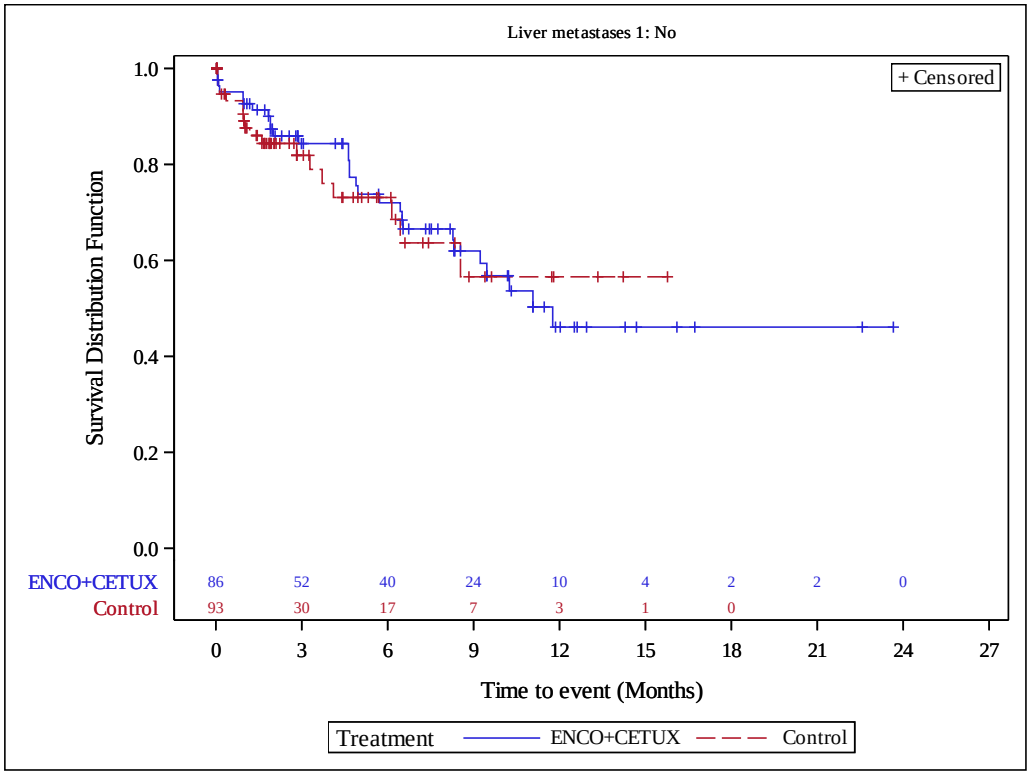
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Cognitive functioning Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

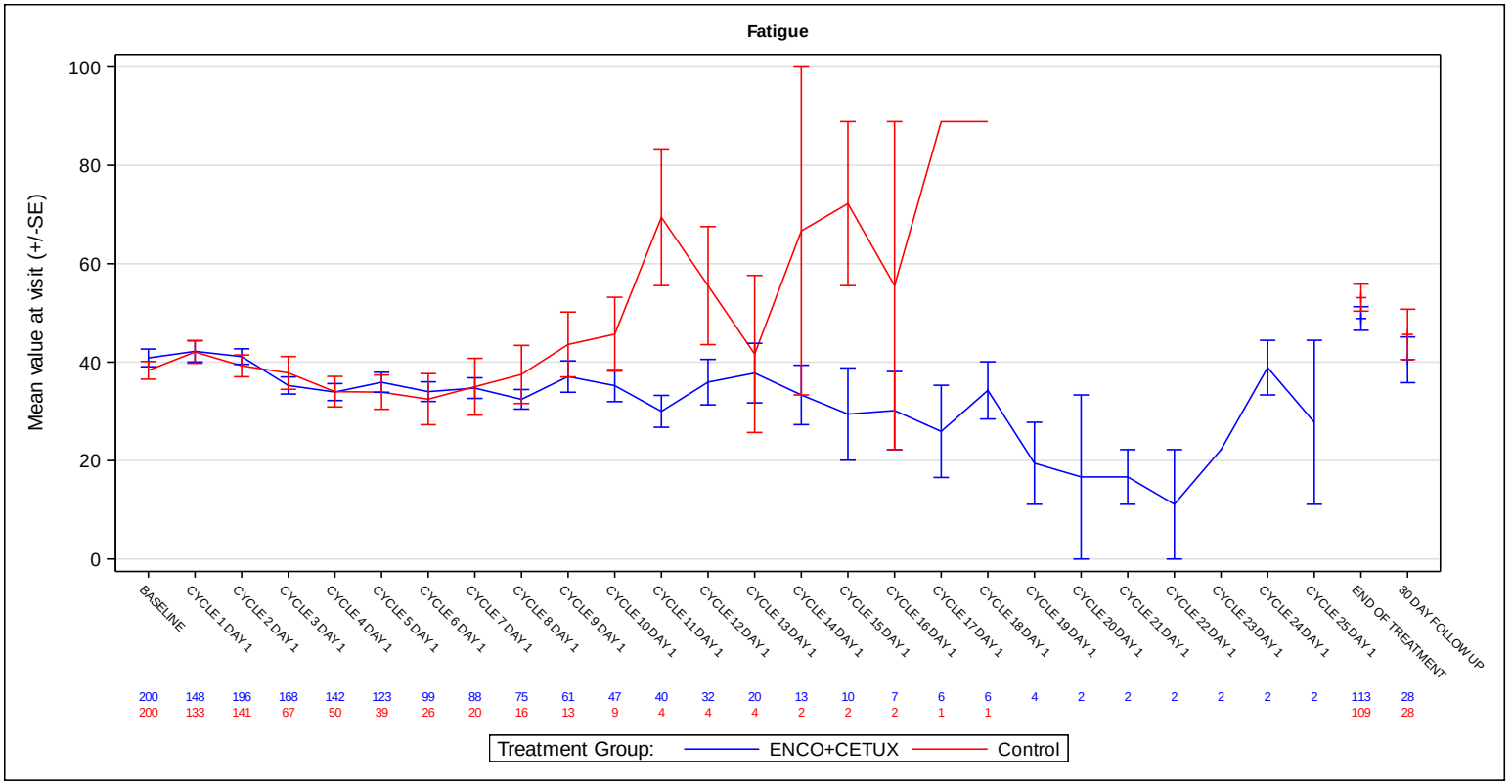
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Fatigue	BASELINE	200	40.86 (25.41)			200	38.33 (25.39)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	42.19 (26.34)	130	5.47 (19.68)	133	42.06 (26.49)	121	2.89 (16.51)
	CYCLE 2 DAY 1	196	41.13 (22.08)	178	1.44 (22.62)	141	39.24 (26.31)	132	2.44 (21.89)
	CYCLE 3 DAY 1	168	35.25 (22.49)	155	-3.62 (24.32)	67	37.81 (27.29)	61	3.64 (25.40)
	CYCLE 4 DAY 1	142	33.92 (20.45)	131	-3.01 (24.26)	50	34.00 (21.93)	47	-1.89 (22.97)
	CYCLE 5 DAY 1	123	35.91 (22.53)	113	0.74 (25.67)	39	33.90 (21.77)	35	-0.32 (17.57)
	CYCLE 6 DAY 1	99	34.01 (19.81)	91	0.24 (26.08)	26	32.48 (26.47)	22	2.53 (30.85)
	CYCLE 7 DAY 1	88	34.72 (19.63)	81	1.37 (26.43)	20	35.00 (25.81)	17	-3.27 (26.28)
	CYCLE 8 DAY 1	75	32.44 (17.21)	71	-1.88 (22.46)	16	37.50 (23.61)	13	5.98 (30.30)
	CYCLE 9 DAY 1	61	37.07 (24.90)	58	4.89 (29.40)	13	43.59 (23.77)	10	8.89 (25.55)
	CYCLE 10 DAY 1	47	35.22 (22.26)	46	5.07 (19.42)	9	45.68 (22.53)	8	11.11 (23.00)
	CYCLE 11 DAY 1	40	30.00 (20.47)	40	-1.39 (23.36)	4	69.44 (27.78)	4	19.44 (31.91)
	CYCLE 12 DAY 1	32	35.94 (26.13)	32	6.77 (24.14)	4	55.56 (24.00)	4	5.56 (29.40)
	CYCLE 13 DAY 1	20	37.78 (27.07)	20	8.33 (18.69)	4	41.67 (31.91)	4	-8.33 (18.98)
	CYCLE 14 DAY 1	13	33.33 (21.75)	13	12.82 (23.06)	2	66.67 (47.14)	2	11.11 (15.71)
	CYCLE 15 DAY 1	10	29.44 (29.64)	10	10.56 (19.33)	2	72.22 (23.57)	2	16.67 (39.28)
	CYCLE 16 DAY 1	7	30.16 (21.00)	7	11.11 (12.83)	2	55.56 (47.14)	2	0.00 (15.71)
	CYCLE 17 DAY 1	6	25.93 (22.95)	6	5.56 (16.85)	1	88.89 (-)	1	-11.11 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	34.26 (14.24)	6	13.89 (13.03)	1	88.89 (-)	1	-11.11 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	19.44 (16.67)	4	11.11 (15.71)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	16.67 (7.86)	2	16.67 (7.86)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	11.11 (15.71)	2	11.11 (15.71)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	22.22 (0.00)	2	22.22 (0.00)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	38.89 (7.86)	2	38.89 (7.86)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	27.78 (23.57)	2	27.78 (23.57)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	48.87 (25.53)	105	10.79 (24.77)	109	53.11 (28.62)	101	15.95 (27.95)
	30 DAY FOLLOW UP	28	40.48 (24.61)	25	7.56 (25.80)	28	45.63 (27.11)	27	14.81 (27.56)
	BASELINE MMRM*	190	39.80 (25.34)			167	38.52 (24.90)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Fatigue Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Fatigue	CYCLE 1 DAY 1		-0.04 (-2.34, 2.26)		2.75 (0.04, 5.46)	-2.79 (-6.34, 0.76)	0.1233		
	CYCLE 2 DAY 1		0.06 (-2.13, 2.25)		2.81 (0.29, 5.34)	-2.75 (-6.10, 0.59)	0.1062		
	CYCLE 3 DAY 1		0.16 (-1.99, 2.31)		2.88 (0.30, 5.46)	-2.72 (-6.08, 0.64)	0.1128		
	CYCLE 4 DAY 1		0.26 (-1.92, 2.44)		2.95 (0.07, 5.82)	-2.68 (-6.29, 0.92)	0.1444		
	CYCLE 5 DAY 1		0.37 (-1.91, 2.64)		3.01 (-0.33, 6.36)	-2.65 (-6.69, 1.40)	0.1981		
	CYCLE 6 DAY 1		0.47 (-1.95, 2.89)		3.08 (-0.85, 7.01)	-2.61 (-7.22, 2.00)	0.2652		
	CYCLE 7 DAY 1		0.57 (-2.05, 3.19)		3.14 (-1.45, 7.73)	-2.57 (-7.86, 2.71)	0.3360		
	CYCLE 8 DAY 1		0.67 (-2.19, 3.53)		3.21 (-2.08, 8.50)	-2.54 (-8.55, 3.47)	0.4036		
	CYCLE 9 DAY 1		0.77 (-2.36, 3.91)		3.27 (-2.75, 9.29)	-2.50 (-9.29, 4.28)	0.4648		
	CYCLE 10 DAY 1		0.87 (-2.56, 4.31)		3.34 (-3.43, 10.11)	-2.47 (-10.05, 5.12)	0.5188		
	CYCLE 11 DAY 1		0.98 (-2.77, 4.72)		3.41 (-4.13, 10.94)	-2.43 (-10.84, 5.98)	0.5658		
	CYCLE 12 DAY 1		1.08 (-2.99, 5.15)		3.47 (-4.83, 11.78)	-2.39 (-11.64, 6.85)	0.6066		
	CYCLE 13 DAY 1		1.18 (-3.23, 5.59)		3.54 (-5.55, 12.62)	-2.36 (-12.45, 7.74)	0.6420		
	CYCLE 14 DAY 1		1.28 (-3.47, 6.04)		3.60 (-6.26, 13.47)	-2.32 (-13.27, 8.63)	0.6729		
	CYCLE 15 DAY 1		1.38 (-3.72, 6.49)		3.67 (-6.99, 14.33)	-2.29 (-14.10, 9.53)	0.6999		
	CYCLE 16 DAY 1		1.49 (-3.98, 6.95)		3.74 (-7.71, 15.19)	-2.25 (-14.93, 10.43)	0.7237		
	CYCLE 17 DAY 1		1.59 (-4.24, 7.41)		3.80 (-8.44, 16.05)	-2.21 (-15.77, 11.34)	0.7448		
	CYCLE 18 DAY 1		1.69 (-4.50, 7.88)		3.87 (-9.18, 16.91)	-2.18 (-16.61, 12.26)	0.7635		
	CYCLE 19 DAY 1		1.79 (-4.77, 8.35)		3.93 (-9.91, 17.77)	-2.14 (-17.45, 13.17)	0.7803		
	CYCLE 20 DAY 1		1.89 (-5.03, 8.82)		4.00 (-10.64, 18.64)	-2.11 (-18.30, 14.09)	0.7954		
	CYCLE 21 DAY 1		2.00 (-5.30, 9.30)		4.06 (-11.38, 19.51)	-2.07 (-19.15, 15.01)	0.8090		
	CYCLE 22 DAY 1		2.10 (-5.58, 9.77)		4.13 (-12.12, 20.38)	-2.03 (-20.00, 15.93)	0.8213		
	CYCLE 23 DAY 1		2.20 (-5.85, 10.25)		4.20 (-12.85, 21.25)	-2.00 (-20.85, 16.85)	0.8326		
	CYCLE 24 DAY 1		2.30 (-6.13, 10.73)		4.26 (-13.59, 22.12)	-1.96 (-21.70, 17.78)	0.8428		
	CYCLE 25 DAY 1		2.40 (-6.40, 11.21)		4.33 (-14.33, 22.99)	-1.92 (-22.55, 18.70)	0.8523		
	CYCLE 26 DAY 1		2.51 (-6.68, 11.69)		4.39 (-15.07, 23.86)	-1.89 (-23.41, 19.63)	0.8609		
	CYCLE 27 DAY 1		2.61 (-6.96, 12.17)		4.46 (-15.81, 24.73)	-1.85 (-24.26, 20.56)	0.8689		
	OVERALL	190	1.97 (-0.34, 4.27)	167	4.61 (1.16, 8.05)	-2.64 (-6.77, 1.50)	0.2094	-0.14 (-0.34, 0.07)	0.2005

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	90/ 220 (40.9)		97/ 221 (43.9)
Median time to first event (95%-CI) (months)	8.3 (5.8, 12.5)		2.4 (1.9, 3.8)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.44 (0.33 , 0.59)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.44 (0.32 , 0.59)	
log-rank p-value		<.0001	

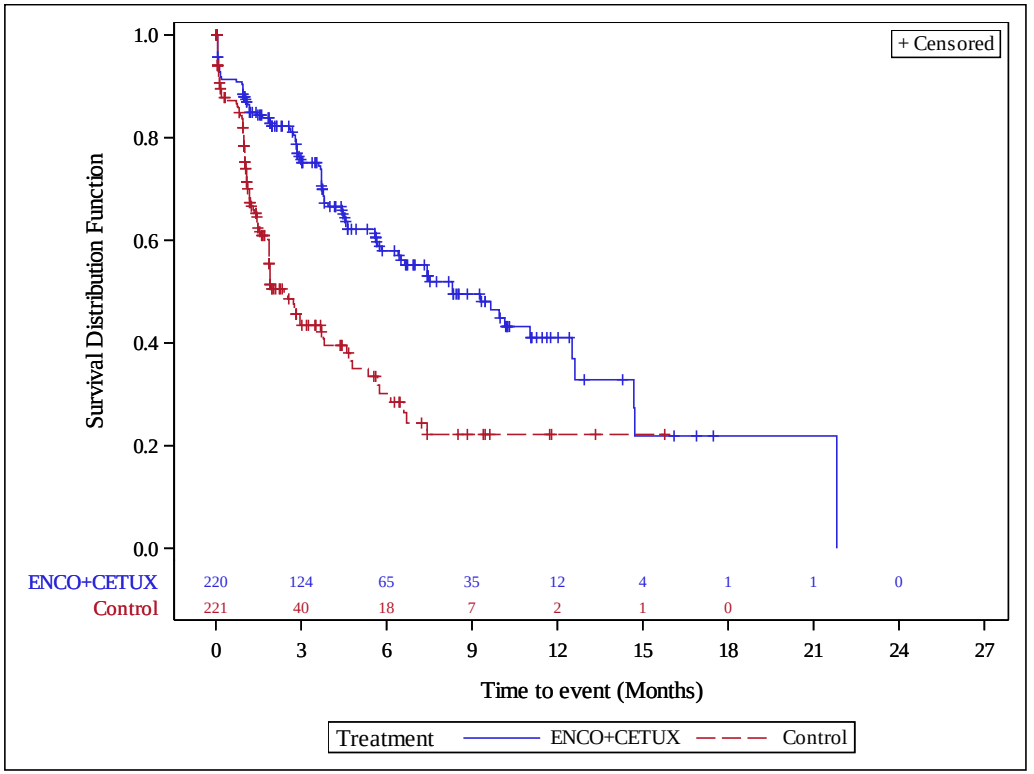
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.2220
0	46/ 113 (40.7)	9.7 (6.5, 14.7)	49/ 112 (43.8)	2.4 (1.7, 4.6)	0.35 (0.23 , 0.53)	<.0001	
1	44/ 107 (41.1)	6.6 (4.5, 11.0)	48/ 109 (44.0)	2.5 (1.5, 5.4)	0.55 (0.36 , 0.83)	0.0044	
Prior Use of Irinotecan							0.7026
Yes	48/ 113 (42.5)	6.5 (3.8, 10.0)	53/ 112 (47.3)	1.9 (1.1, 2.8)	0.42 (0.28 , 0.62)	<.0001	
No	42/ 107 (39.3)	11.0 (6.6, 14.7)	44/ 109 (40.4)	3.0 (1.9, 4.8)	0.45 (0.29 , 0.70)	0.0003	
Cetuximab Source							0.4499
US-licensed	7/ 28 (25.0)	NE (6.6, NE)	8/ 29 (27.6)	1.9 (1.0, NE)	0.34 (0.11 , 1.00)	0.0395	
EU-approved	83/ 192 (43.2)	8.3 (5.7, 11.0)	89/ 192 (46.4)	2.4 (1.9, 3.8)	0.46 (0.33 , 0.62)	<.0001	
Region							0.6129
North America	7/ 29 (24.1)	NE (6.6, NE)	8/ 29 (27.6)	1.9 (1.0, NE)	0.32 (0.11 , 0.96)	0.0322	
Europe	64/ 144 (44.4)	7.5 (5.7, 11.0)	57/ 125 (45.6)	2.8 (1.9, 4.8)	0.45 (0.31 , 0.66)	<.0001	
Rest of World	19/ 47 (40.4)	10.2 (2.9, NE)	32/ 67 (47.8)	1.9 (1.1, 3.7)	0.45 (0.25 , 0.81)	0.0059	
Number of Prior Regimens							0.3798
1	59/ 146 (40.4)	9.3 (5.7, 14.7)	62/ 145 (42.8)	3.0 (1.9, 4.7)	0.47 (0.32 , 0.68)	<.0001	
2+	31/ 74 (41.9)	7.4 (4.5, 12.5)	35/ 76 (46.1)	1.7 (1.0, 3.7)	0.39 (0.24 , 0.65)	0.0002	
Race							0.2286
Caucasian	77/ 183 (42.1)	8.3 (5.7, 12.5)	70/ 172 (40.7)	2.8 (1.9, 4.7)	0.47 (0.33 , 0.65)	<.0001	
Non-Caucasian	11/ 29 (37.9)	10.2 (2.9, NE)	24/ 42 (57.1)	1.3 (0.8, 3.7)	0.39 (0.19 , 0.81)	0.0092	
Age <65 years vs. >=65 years							0.1135
<65 years	48/ 137 (35.0)	9.7 (7.4, 21.8)	66/ 149 (44.3)	2.5 (1.9, 4.7)	0.35 (0.24 , 0.52)	<.0001	
>=65 years	42/ 83 (50.6)	5.8 (4.6, 11.0)	31/ 72 (43.1)	1.9 (1.5, 4.8)	0.59 (0.36 , 0.95)	0.0274	
Gender							0.1918
Male	46/ 114 (40.4)	8.3 (4.5, 21.8)	36/ 94 (38.3)	3.8 (1.9, 6.6)	0.56 (0.36 , 0.88)	0.0103	
Female	44/ 106 (41.5)	8.3 (6.4, 12.5)	61/ 127 (48.0)	1.9 (1.3, 2.8)	0.36 (0.24 , 0.54)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.6203
<=2	48/ 117 (41.0)	9.7 (6.5, 14.7)	48/ 123 (39.0)	1.9 (1.5, 4.8)	0.42 (0.27 , 0.63)	<.0001	
>=3	42/ 103 (40.8)	6.4 (4.6, 12.5)	49/ 98 (50.0)	2.8 (1.9, 4.6)	0.49 (0.32 , 0.74)	0.0006	
Baseline CEA							0.1592
>ULN	71/ 153 (46.4)	5.7 (4.4, 8.3)	80/ 178 (44.9)	1.9 (1.6, 3.7)	0.52 (0.37 , 0.72)	<.0001	
<=ULN	19/ 67 (28.4)	12.6 (9.7, 21.8)	17/ 42 (40.5)	3.8 (1.7, NE)	0.25 (0.12 , 0.51)	<.0001	
Baseline CRP							0.1570
>ULN	33/ 79 (41.8)	3.9 (3.7, 8.3)	39/ 90 (43.3)	2.8 (1.9, 3.8)	0.59 (0.37 , 0.94)	0.0239	
<=ULN	57/ 139 (41.0)	10.2 (7.4, 14.7)	56/ 126 (44.4)	1.9 (1.5, 5.7)	0.40 (0.27 , 0.59)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.5174
Complete resection	49/ 123 (39.8)	10.0 (6.4, 21.8)	54/ 122 (44.3)	1.9 (1.6, 4.8)	0.42 (0.28 , 0.63)	<.0001	
No resection/Partial resection	41/ 97 (42.3)	6.5 (4.5, 11.0)	43/ 99 (43.4)	2.8 (1.5, 4.6)	0.45 (0.29 , 0.71)	0.0004	
Side of tumor							0.9472
Left	30/ 83 (36.1)	9.7 (5.7, 21.8)	25/ 68 (36.8)	4.7 (1.9, 6.1)	0.48 (0.28 , 0.83)	0.0078	
Right	48/ 110 (43.6)	7.4 (4.6, 12.5)	56/ 119 (47.1)	1.9 (1.5, 2.8)	0.44 (0.29 , 0.65)	<.0001	
Both	6/ 11 (54.5)	4.5 (0.1, NE)	10/ 22 (45.5)	1.9 (0.8, NE)	0.56 (0.19 , 1.66)	0.2892	
Liver metastases 1							0.0285
Yes	54/ 134 (40.3)	7.4 (4.6, 10.0)	62/ 128 (48.4)	1.5 (1.1, 1.9)	0.30 (0.20 , 0.44)	<.0001	
No	36/ 86 (41.9)	12.5 (5.7, 14.7)	35/ 93 (37.6)	5.7 (3.0, 6.7)	0.61 (0.38 , 0.99)	0.0403	

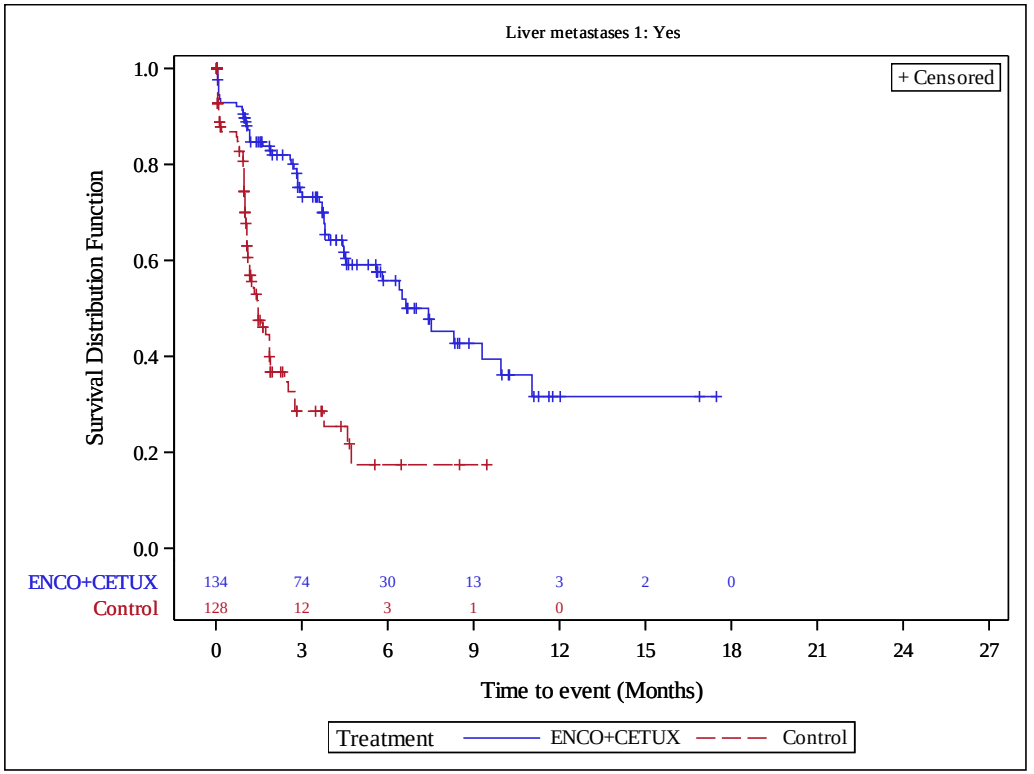
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



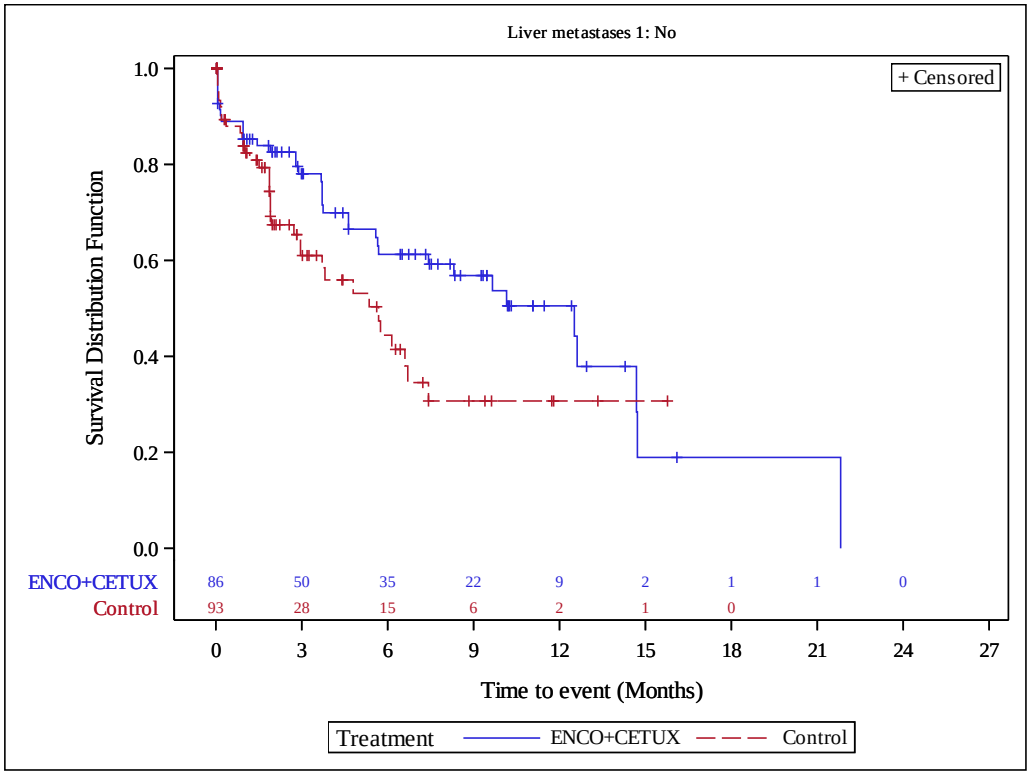
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Fatigue Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



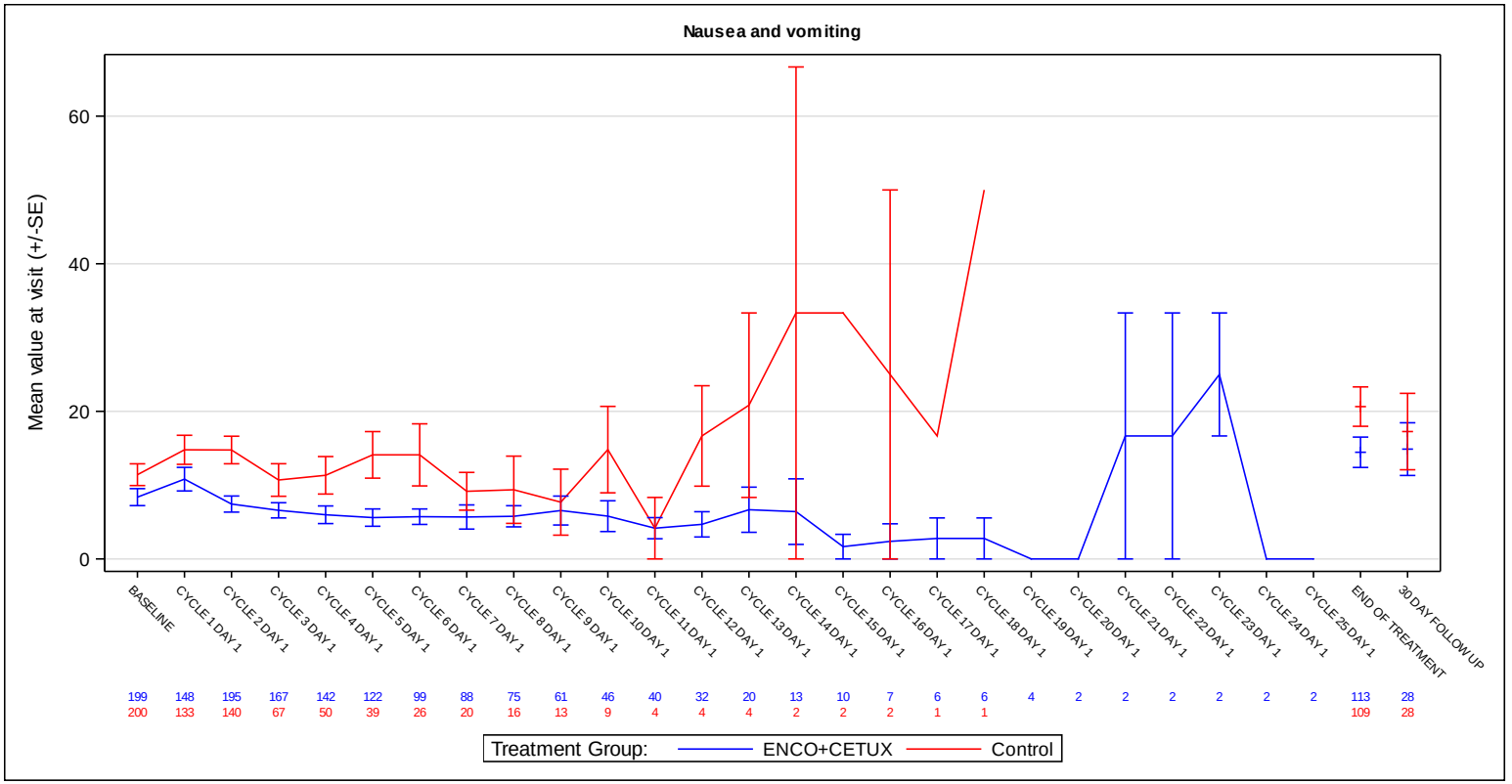
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Nausea and vomiting	BASELINE	199	8.38 (16.23)			200	11.42 (20.84)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	10.81 (19.43)	130	2.05 (12.63)	133	14.79 (22.72)	121	4.41 (17.05)
	CYCLE 2 DAY 1	195	7.44 (15.24)	177	-1.51 (16.12)	140	14.76 (22.09)	131	5.09 (23.10)
	CYCLE 3 DAY 1	167	6.59 (13.31)	154	-1.19 (17.27)	67	10.70 (18.05)	61	-3.01 (24.82)
	CYCLE 4 DAY 1	142	5.99 (14.22)	130	-0.77 (16.58)	50	11.33 (17.96)	47	-0.71 (29.27)
	CYCLE 5 DAY 1	122	5.60 (12.97)	111	0.15 (18.19)	39	14.10 (19.70)	35	4.29 (25.03)
	CYCLE 6 DAY 1	99	5.72 (10.42)	90	0.74 (15.58)	26	14.10 (21.44)	22	6.06 (28.43)
	CYCLE 7 DAY 1	88	5.68 (15.35)	80	0.42 (18.56)	20	9.17 (11.44)	17	-2.94 (20.61)
	CYCLE 8 DAY 1	75	5.78 (12.40)	70	0.48 (17.02)	16	9.38 (18.23)	13	2.56 (14.98)
	CYCLE 9 DAY 1	61	6.56 (15.30)	58	1.44 (19.82)	13	7.69 (16.12)	10	1.67 (14.59)
	CYCLE 10 DAY 1	46	5.80 (14.15)	45	2.22 (15.73)	9	14.81 (17.57)	8	8.33 (12.60)
	CYCLE 11 DAY 1	40	4.17 (9.05)	40	0.42 (12.22)	4	4.17 (8.33)	4	-8.33 (16.67)
	CYCLE 12 DAY 1	32	4.69 (9.69)	32	1.04 (12.66)	4	16.67 (13.61)	4	4.17 (15.96)
	CYCLE 13 DAY 1	20	6.67 (13.68)	20	2.50 (13.55)	4	20.83 (25.00)	4	8.33 (16.67)
	CYCLE 14 DAY 1	13	6.41 (16.01)	13	6.41 (16.01)	2	33.33 (47.14)	2	8.33 (11.79)
	CYCLE 15 DAY 1	10	1.67 (5.27)	10	0.00 (7.86)	2	33.33 (0.00)	2	8.33 (35.36)
	CYCLE 16 DAY 1	7	2.38 (6.30)	7	0.00 (9.62)	2	25.00 (35.36)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 17 DAY 1	6	2.78 (6.80)	6	0.00 (10.54)	1	16.67 (-)	1	-33.33 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	2.78 (6.80)	6	0.00 (10.54)	1	50.00 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	0.00 (0.00)	4	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	25.00 (11.79)	2	25.00 (11.79)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	14.45 (21.88)	105	6.98 (20.90)	109	20.64 (27.86)	101	8.09 (31.50)
	30 DAY FOLLOW UP	28	14.88 (18.89)	25	6.67 (27.22)	28	17.26 (27.40)	27	1.23 (29.57)
	BASELINE MMRM*	189	8.38 (16.36)			167	11.48 (20.69)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Nausea and vomiting	CYCLE 1 DAY 1		-1.36 (-3.22, 0.50)		5.53 (3.35, 7.71)	-6.89 (-9.76, -4.02)	<.0001		
	CYCLE 2 DAY 1		-1.38 (-3.14, 0.38)		4.96 (2.94, 6.99)	-6.35 (-9.04, -3.65)	<.0001		
	CYCLE 3 DAY 1		-1.40 (-3.11, 0.31)		4.40 (2.36, 6.44)	-5.80 (-8.47, -3.14)	<.0001		
	CYCLE 4 DAY 1		-1.42 (-3.12, 0.28)		3.84 (1.63, 6.05)	-5.26 (-8.05, -2.46)	0.0003		
	CYCLE 5 DAY 1		-1.44 (-3.19, 0.31)		3.27 (0.75, 5.79)	-4.71 (-7.78, -1.64)	0.0028		
	CYCLE 6 DAY 1		-1.46 (-3.29, 0.37)		2.71 (-0.22, 5.63)	-4.17 (-7.62, -0.72)	0.0184		
	CYCLE 7 DAY 1		-1.48 (-3.43, 0.48)		2.14 (-1.24, 5.53)	-3.62 (-7.54, 0.29)	0.0691		
	CYCLE 8 DAY 1		-1.50 (-3.61, 0.61)		1.58 (-2.31, 5.47)	-3.08 (-7.51, 1.35)	0.1700		
	CYCLE 9 DAY 1		-1.52 (-3.81, 0.77)		1.02 (-3.40, 5.43)	-2.54 (-7.51, 2.44)	0.3131		
	CYCLE 10 DAY 1		-1.54 (-4.03, 0.96)		0.45 (-4.50, 5.41)	-1.99 (-7.54, 3.56)	0.4765		
	CYCLE 11 DAY 1		-1.56 (-4.27, 1.15)		-0.11 (-5.62, 5.40)	-1.45 (-7.59, 4.70)	0.6396		
	CYCLE 12 DAY 1		-1.58 (-4.52, 1.36)		-0.67 (-6.75, 5.40)	-0.90 (-7.65, 5.85)	0.7901		
	CYCLE 13 DAY 1		-1.60 (-4.78, 1.58)		-1.24 (-7.88, 5.40)	-0.36 (-7.72, 7.01)	0.9228		
	CYCLE 14 DAY 1		-1.62 (-5.04, 1.81)		-1.80 (-9.02, 5.41)	0.19 (-7.80, 8.17)	0.9630		
	CYCLE 15 DAY 1		-1.64 (-5.31, 2.04)		-2.37 (-10.16, 5.43)	0.73 (-7.89, 9.35)	0.8659		
	CYCLE 16 DAY 1		-1.66 (-5.59, 2.28)		-2.93 (-11.30, 5.44)	1.27 (-7.98, 10.53)	0.7837		
	CYCLE 17 DAY 1		-1.67 (-5.87, 2.52)		-3.49 (-12.45, 5.46)	1.82 (-8.07, 11.71)	0.7141		
	CYCLE 18 DAY 1		-1.69 (-6.15, 2.76)		-4.06 (-13.60, 5.48)	2.36 (-8.17, 12.89)	0.6549		
	CYCLE 19 DAY 1		-1.71 (-6.44, 3.01)		-4.62 (-14.75, 5.50)	2.91 (-8.27, 14.08)	0.6044		
	CYCLE 20 DAY 1		-1.73 (-6.72, 3.26)		-5.19 (-15.90, 5.53)	3.45 (-8.37, 15.27)	0.5611		
	CYCLE 21 DAY 1		-1.75 (-7.01, 3.51)		-5.75 (-17.05, 5.55)	4.00 (-8.47, 16.46)	0.5236		
	CYCLE 22 DAY 1		-1.77 (-7.30, 3.76)		-6.31 (-18.21, 5.58)	4.54 (-8.58, 17.66)	0.4911		
	CYCLE 23 DAY 1		-1.79 (-7.60, 4.01)		-6.88 (-19.36, 5.61)	5.09 (-8.68, 18.85)	0.4626		
	CYCLE 24 DAY 1		-1.81 (-7.89, 4.27)		-7.44 (-20.52, 5.63)	5.63 (-8.79, 20.05)	0.4376		
	CYCLE 25 DAY 1		-1.83 (-8.18, 4.52)		-8.01 (-21.67, 5.66)	6.17 (-8.90, 21.24)	0.4156		
	CYCLE 26 DAY 1		-1.85 (-8.48, 4.78)		-8.57 (-22.83, 5.69)	6.72 (-9.01, 22.44)	0.3959		
	CYCLE 27 DAY 1		-1.87 (-8.78, 5.03)		-9.13 (-23.98, 5.72)	7.26 (-9.12, 23.64)	0.3784		
	OVERALL	189	-0.27 (-2.02, 1.48)	167	4.35 (1.75, 6.94)	-4.62 (-7.75, -1.48)	0.0041	-0.31 (-0.52, -0.11)	0.0032

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	50/ 220 (22.7)	56/ 221 (25.3)
Median time to first event (95%-CI) (months)	13.1 (11.1, NE)	NE (4.7, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.42 (0.29 , 0.63)	
log-rank p-value	<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.42 (0.28 , 0.62)	
log-rank p-value	<.0001	

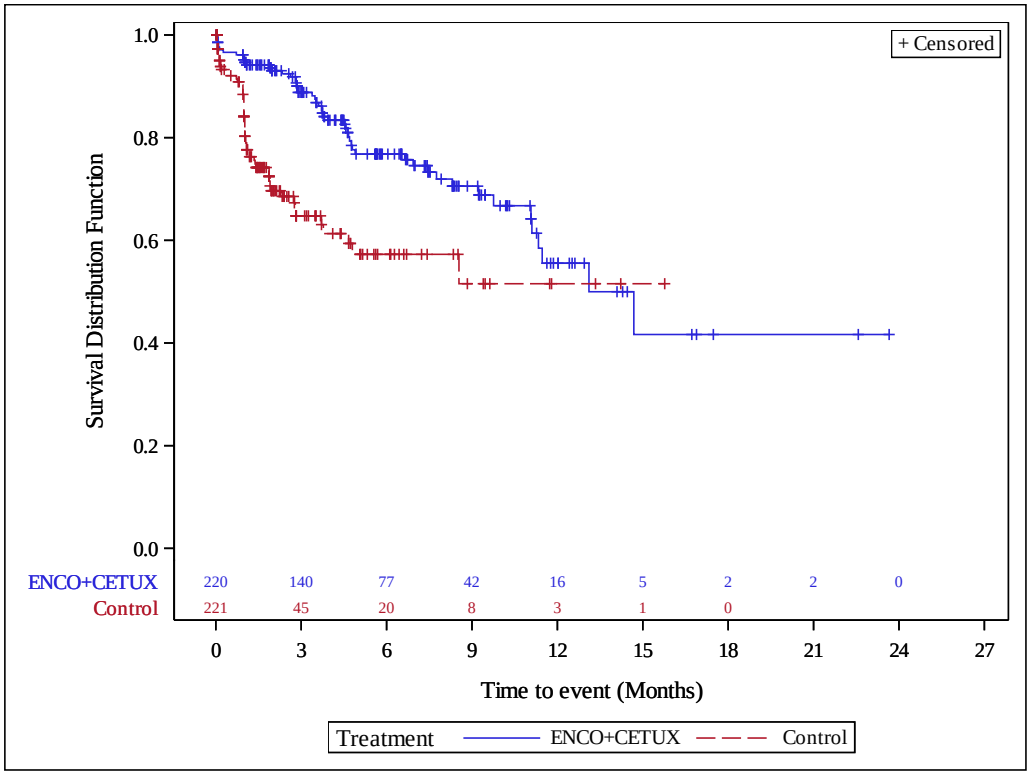
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.8104
0	22/ 113 (19.5)	14.7 (11.5, NE)	20/ 112 (17.9)	NE (4.7, NE)	0.41 (0.22 , 0.78)	0.0049	
1	28/ 107 (26.2)	11.1 (7.8, NE)	36/ 109 (33.0)	8.5 (2.3, NE)	0.43 (0.26 , 0.72)	0.0009	
Prior Use of Irinotecan							0.6728
Yes	28/ 113 (24.8)	11.3 (9.2, 14.7)	34/ 112 (30.4)	8.5 (1.9, NE)	0.40 (0.24 , 0.68)	0.0004	
No	22/ 107 (20.6)	NE (11.5, NE)	22/ 109 (20.2)	NE (4.8, NE)	0.44 (0.24 , 0.81)	0.0069	
Cetuximab Source							0.8418
US-licensed	5/ 28 (17.9)	9.8 (6.6, NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.0, NE)	0.28 (0.05 , 1.51)	0.1152	
EU-approved	45/ 192 (23.4)	14.7 (11.3, NE)	52/ 192 (27.1)	NE (4.7, NE)	0.42 (0.28 , 0.64)	<.0001	
Region							0.7171
North America	5/ 29 (17.2)	9.8 (6.6, NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.0, NE)	0.27 (0.05 , 1.45)	0.1025	
Europe	34/ 144 (23.6)	14.7 (11.3, NE)	31/ 125 (24.8)	NE (4.7, NE)	0.46 (0.28 , 0.77)	0.0025	
Rest of World	11/ 47 (23.4)	NE (9.2, NE)	21/ 67 (31.3)	NE (1.9, NE)	0.34 (0.16 , 0.72)	0.0031	
Number of Prior Regimens							0.8676
1	32/ 146 (21.9)	14.7 (11.1, NE)	35/ 145 (24.1)	NE (4.8, NE)	0.42 (0.26 , 0.69)	0.0004	
2+	18/ 74 (24.3)	11.3 (9.2, NE)	21/ 76 (27.6)	NE (1.9, NE)	0.43 (0.22 , 0.82)	0.0083	
Race							0.2151
Caucasian	42/ 183 (23.0)	13.1 (11.1, NE)	38/ 172 (22.1)	NE (4.8, NE)	0.46 (0.29 , 0.72)	0.0006	
Non-Caucasian	6/ 29 (20.7)	11.1 (9.2, NE)	16/ 42 (38.1)	3.7 (1.3, NE)	0.30 (0.11 , 0.78)	0.0094	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8006
<65 years	30/ 137 (21.9)	11.5 (9.8, NE)	36/ 149 (24.2)	NE (3.8, NE)	0.43 (0.26 , 0.70)	0.0006	
>=65 years	20/ 83 (24.1)	NE (11.3, NE)	20/ 72 (27.8)	NE (2.8, NE)	0.43 (0.23 , 0.82)	0.0082	
Gender							0.7462
Male	25/ 114 (21.9)	13.1 (11.1, NE)	25/ 94 (26.6)	NE (2.8, NE)	0.40 (0.23 , 0.72)	0.0015	
Female	25/ 106 (23.6)	14.7 (9.2, NE)	31/ 127 (24.4)	8.5 (3.7, NE)	0.43 (0.25 , 0.74)	0.0018	
Number of organs involved at baseline							0.8611
<=2	25/ 117 (21.4)	14.7 (11.3, NE)	26/ 123 (21.1)	NE (4.8, NE)	0.43 (0.24 , 0.76)	0.0029	
>=3	25/ 103 (24.3)	NE (6.9, NE)	30/ 98 (30.6)	8.5 (2.8, NE)	0.44 (0.25 , 0.75)	0.0021	
Baseline CEA							0.9370
>ULN	38/ 153 (24.8)	11.5 (11.1, NE)	47/ 178 (26.4)	8.5 (3.7, NE)	0.44 (0.28 , 0.69)	0.0002	
<=ULN	12/ 67 (17.9)	NE (11.1, NE)	9/ 42 (21.4)	NE (4.7, NE)	0.39 (0.16 , 0.97)	0.0371	
Baseline CRP							0.0420
>ULN	22/ 79 (27.8)	7.8 (4.6, NE)	21/ 90 (23.3)	NE (2.8, NE)	0.72 (0.39 , 1.32)	0.2862	
<=ULN	28/ 139 (20.1)	14.7 (11.3, NE)	33/ 126 (26.2)	NE (4.8, NE)	0.33 (0.20 , 0.56)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.3792
Complete resection	32/ 123 (26.0)	13.1 (11.1, NE)	38/ 122 (31.1)	8.5 (2.8, NE)	0.39 (0.24 , 0.64)	0.0001	
No resection/Partial resection	18/ 97 (18.6)	14.7 (9.2, NE)	18/ 99 (18.2)	NE (4.7, NE)	0.47 (0.24 , 0.92)	0.0243	
Side of tumor							0.0192
Left	12/ 83 (14.5)	NE (NE , NE)	20/ 68 (29.4)	8.5 (3.7, NE)	0.25 (0.12 , 0.52)	<.0001	
Right	34/ 110 (30.9)	11.3 (8.3, 14.7)	26/ 119 (21.8)	NE (4.7, NE)	0.67 (0.39 , 1.13)	0.1317	
Both	1/ 11 (9.1)	NE (NE , NE)	7/ 22 (31.8)	2.8 (1.0, NE)	0.14 (0.02 , 1.17)	0.0353	
Liver metastases 1							0.1688
Yes	30/ 134 (22.4)	11.3 (11.1, NE)	35/ 128 (27.3)	4.7 (2.3, NE)	0.30 (0.18 , 0.51)	<.0001	
No	20/ 86 (23.3)	14.7 (11.5, NE)	21/ 93 (22.6)	NE (8.5, NE)	0.55 (0.29 , 1.02)	0.0553	

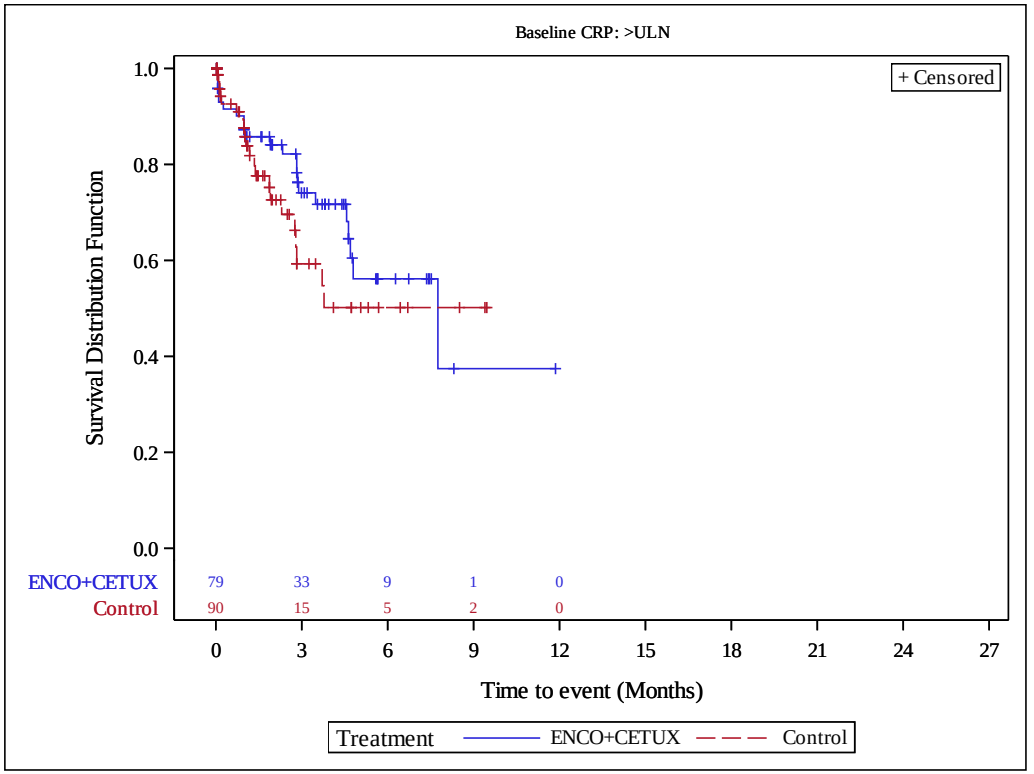
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



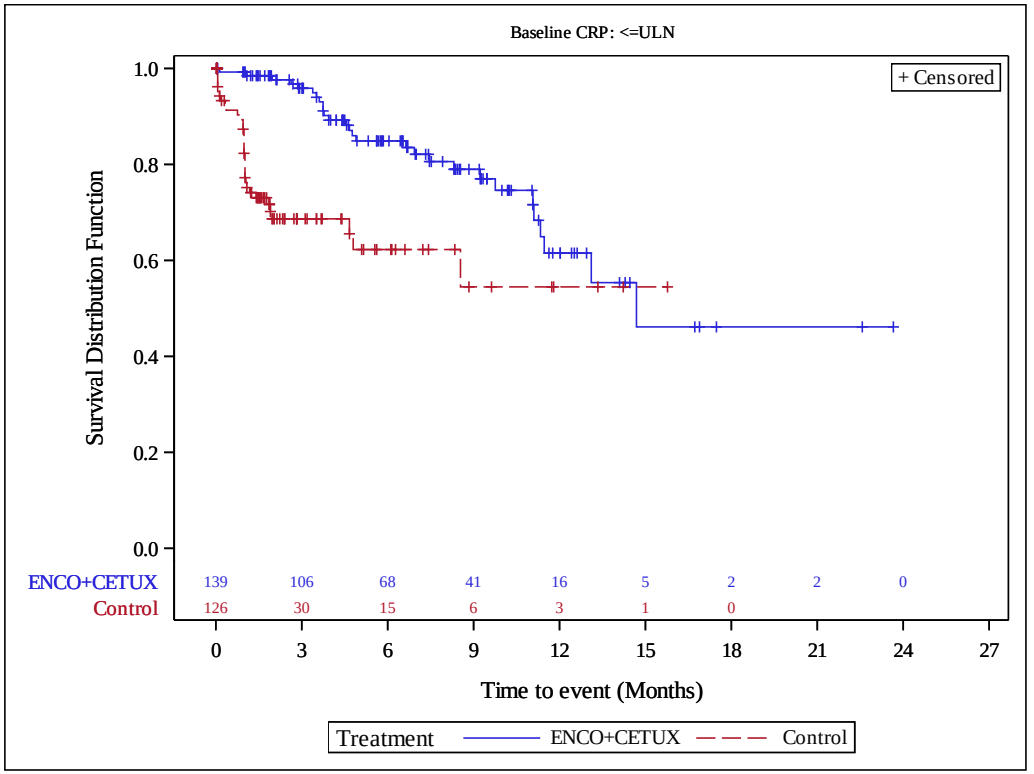
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



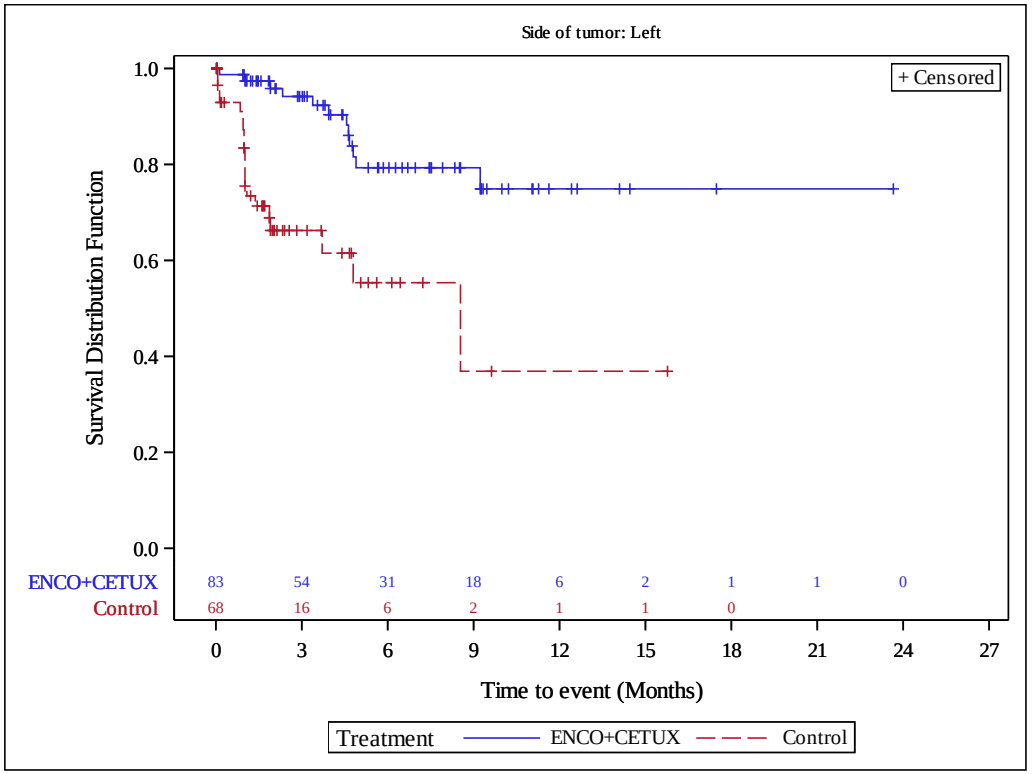
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



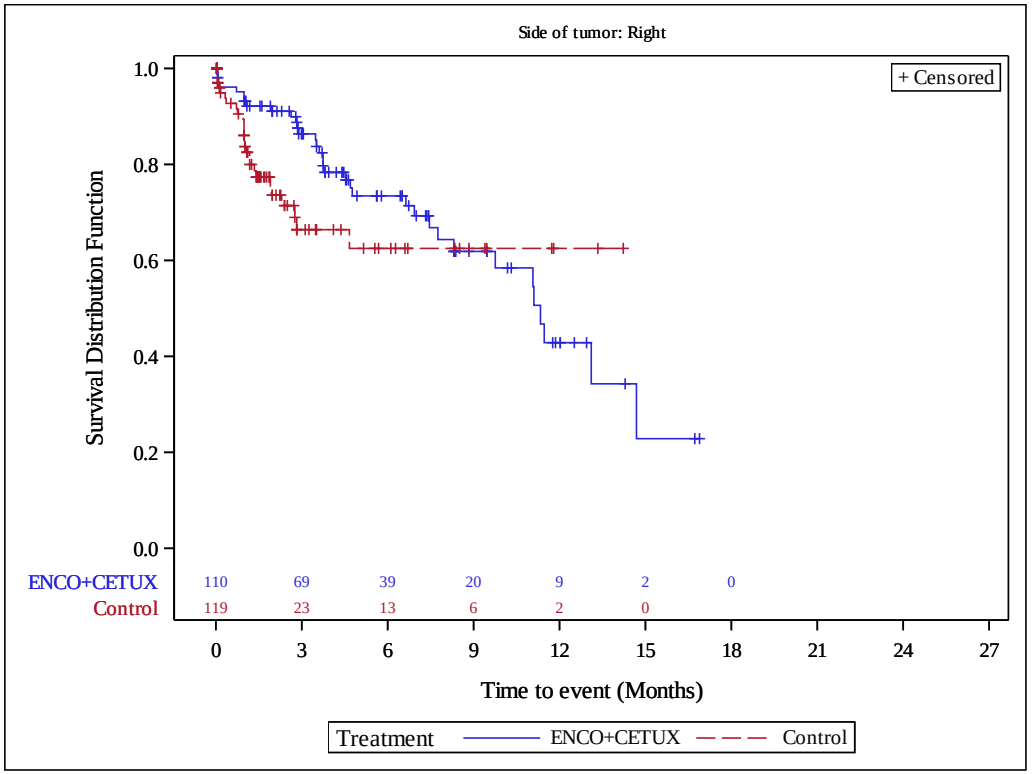
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



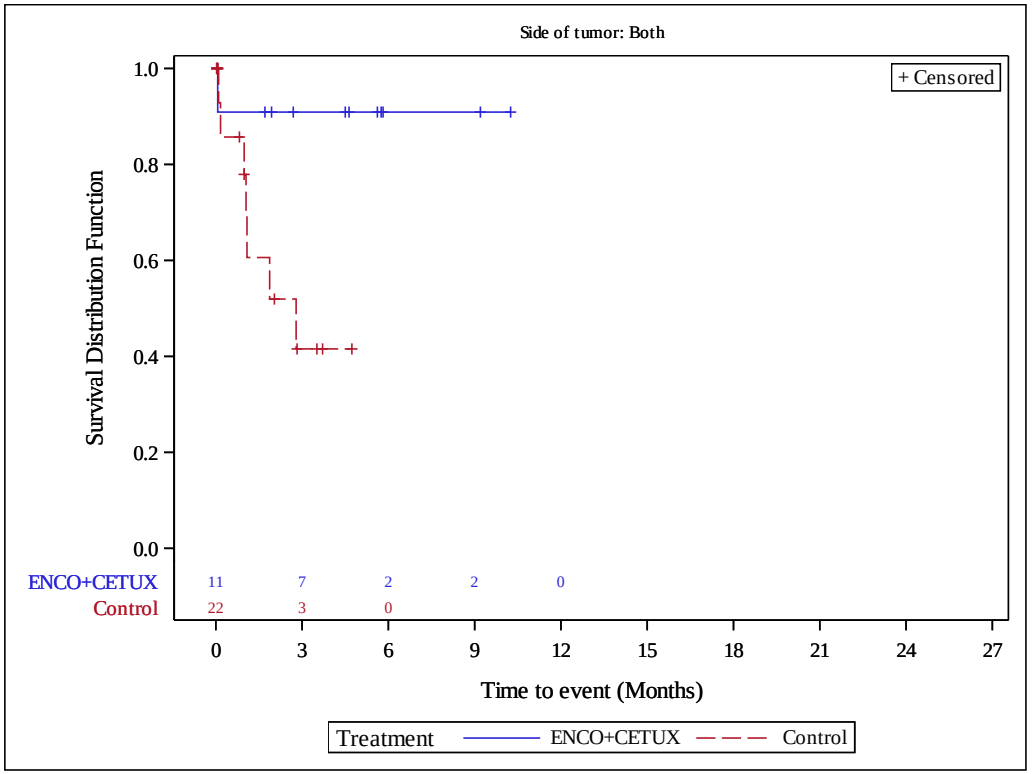
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Nausea and vomiting Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

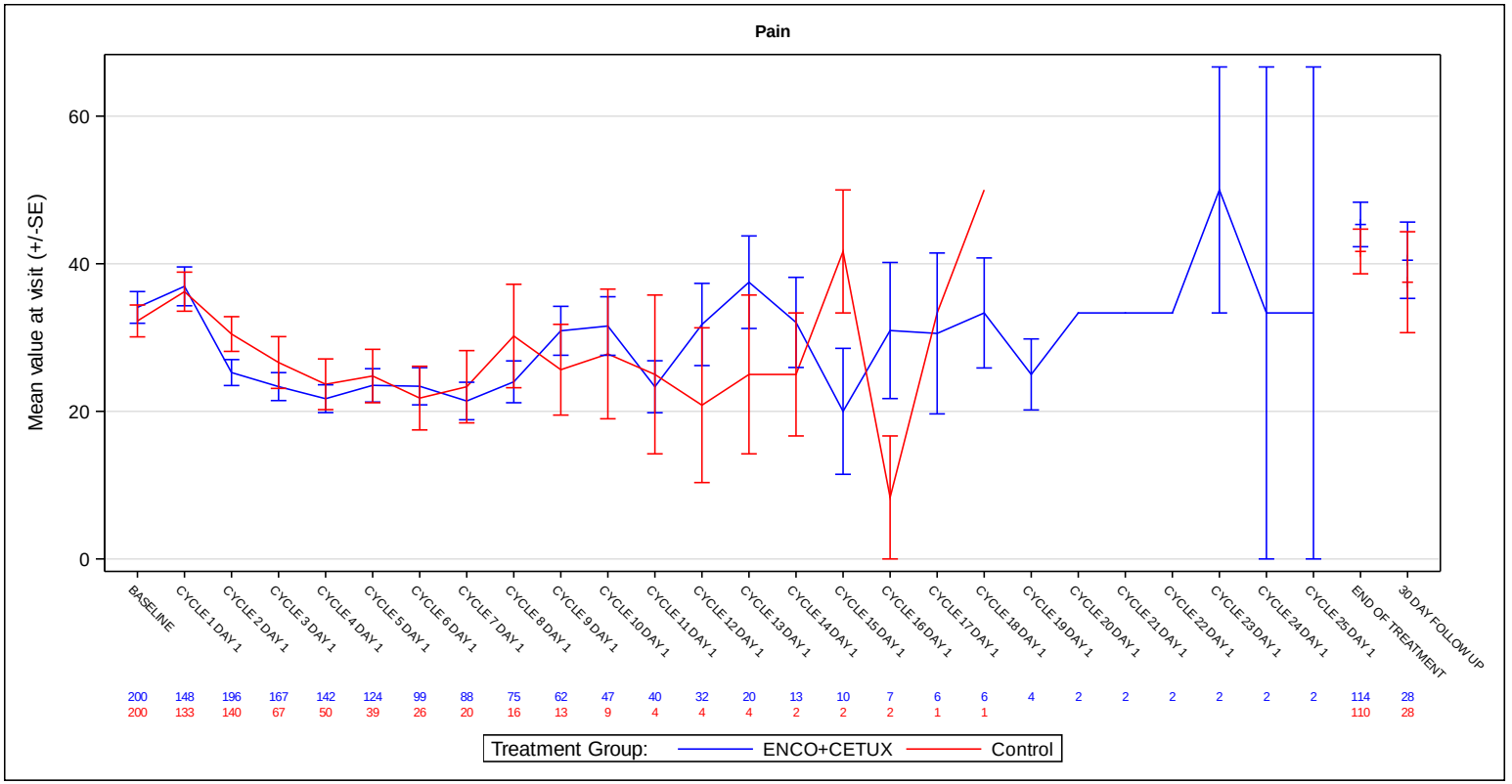
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Pain Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Pain	BASELINE	200	34.08 (30.37)			200	32.25 (30.54)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	36.94 (31.98)	131	5.60 (21.44)	133	36.22 (30.53)	121	4.68 (19.98)
	CYCLE 2 DAY 1	196	25.26 (24.60)	179	-8.19 (29.16)	140	30.48 (27.84)	131	0.76 (27.72)
	CYCLE 3 DAY 1	167	23.35 (24.48)	155	-9.68 (29.48)	67	26.62 (28.73)	61	-4.10 (34.11)
	CYCLE 4 DAY 1	142	21.71 (22.46)	131	-8.52 (27.92)	50	23.67 (24.30)	47	-7.09 (31.23)
	CYCLE 5 DAY 1	124	23.52 (25.15)	114	-4.68 (29.95)	39	24.79 (22.58)	35	-3.81 (33.60)
	CYCLE 6 DAY 1	99	23.40 (25.08)	91	-0.55 (33.38)	26	21.79 (21.99)	22	-4.55 (27.30)
	CYCLE 7 DAY 1	88	21.40 (23.83)	81	-3.50 (32.24)	20	23.33 (21.90)	17	-5.88 (25.65)
	CYCLE 8 DAY 1	75	24.00 (24.54)	71	2.58 (31.07)	16	30.21 (28.03)	13	16.67 (34.02)
	CYCLE 9 DAY 1	62	30.91 (26.11)	60	10.00 (30.25)	13	25.64 (22.17)	10	-5.00 (23.64)
	CYCLE 10 DAY 1	47	31.56 (27.19)	46	11.59 (27.19)	9	27.78 (26.35)	8	-2.08 (33.85)
	CYCLE 11 DAY 1	40	23.33 (22.26)	40	1.67 (28.94)	4	25.00 (21.52)	4	-25.00 (44.10)
	CYCLE 12 DAY 1	32	31.77 (31.50)	32	10.94 (26.30)	4	20.83 (20.97)	4	-29.17 (25.00)
	CYCLE 13 DAY 1	20	37.50 (28.03)	20	15.00 (23.51)	4	25.00 (21.52)	4	-25.00 (21.52)
	CYCLE 14 DAY 1	13	32.05 (22.01)	13	12.82 (21.68)	2	25.00 (11.79)	2	-25.00 (11.79)
	CYCLE 15 DAY 1	10	20.00 (26.99)	10	3.33 (20.49)	2	41.67 (11.79)	2	-8.33 (35.36)
	CYCLE 16 DAY 1	7	30.95 (24.40)	7	9.52 (16.27)	2	8.33 (11.79)	2	-41.67 (11.79)
	CYCLE 17 DAY 1	6	30.56 (26.70)	6	8.33 (22.97)	1	33.33 (-)	1	-33.33 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	33.33 (18.26)	6	11.11 (13.61)	1	50.00 (-)	1	-16.67 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	25.00 (9.62)	4	8.33 (9.62)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	33.33 (0.00)	2	25.00 (11.79)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	33.33 (0.00)	2	25.00 (11.79)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	33.33 (0.00)	2	25.00 (11.79)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	50.00 (23.57)	2	41.67 (11.79)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	33.33 (47.14)	2	25.00 (35.36)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	33.33 (47.14)	2	25.00 (35.36)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	114	45.32 (32.17)	106	14.31 (28.21)	110	41.67 (31.75)	102	11.93 (31.76)
	30 DAY FOLLOW UP	28	40.48 (27.38)	25	12.67 (25.13)	28	37.50 (36.18)	27	15.43 (30.29)
	BASELINE MMRM*	191	33.25 (30.08)			167	33.23 (30.31)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Pain Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Pain Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Pain	CYCLE 1 DAY 1		-6.23 (-8.98, -3.47)		1.54 (-1.74, 4.81)	-7.76 (-12.04, -3.49)	0.0004		
	CYCLE 2 DAY 1		-5.55 (-8.11, -2.99)		1.01 (-1.96, 3.98)	-6.56 (-10.48, -2.64)	0.0011		
	CYCLE 3 DAY 1		-4.87 (-7.32, -2.42)		0.49 (-2.48, 3.46)	-5.36 (-9.21, -1.51)	0.0065		
	CYCLE 4 DAY 1		-4.19 (-6.62, -1.76)		-0.04 (-3.33, 3.25)	-4.15 (-8.24, -0.06)	0.0466		
	CYCLE 5 DAY 1		-3.51 (-6.02, -1.00)		-0.56 (-4.41, 3.29)	-2.95 (-7.54, 1.64)	0.2069		
	CYCLE 6 DAY 1		-2.83 (-5.51, -0.15)		-1.09 (-5.65, 3.48)	-1.75 (-7.04, 3.54)	0.5152		
	CYCLE 7 DAY 1		-2.15 (-5.08, 0.77)		-1.61 (-6.98, 3.76)	-0.54 (-6.66, 5.57)	0.8608		
	CYCLE 8 DAY 1		-1.47 (-4.70, 1.75)		-2.13 (-8.37, 4.11)	0.66 (-6.36, 7.68)	0.8520		
	CYCLE 9 DAY 1		-0.79 (-4.37, 2.78)		-2.66 (-9.80, 4.48)	1.86 (-6.11, 9.84)	0.6433		
	CYCLE 10 DAY 1		-0.11 (-4.06, 3.84)		-3.18 (-11.25, 4.88)	3.07 (-5.91, 12.04)	0.4981		
	CYCLE 11 DAY 1		0.56 (-3.79, 4.92)		-3.71 (-12.71, 5.30)	4.27 (-5.72, 14.27)	0.3972		
	CYCLE 12 DAY 1		1.24 (-3.53, 6.02)		-4.23 (-14.19, 5.73)	5.48 (-5.56, 16.51)	0.3259		
	CYCLE 13 DAY 1		1.92 (-3.28, 7.13)		-4.76 (-15.67, 6.16)	6.68 (-5.41, 18.77)	0.2742		
	CYCLE 14 DAY 1		2.60 (-3.04, 8.25)		-5.28 (-17.16, 6.60)	7.88 (-5.27, 21.03)	0.2359		
	CYCLE 15 DAY 1		3.28 (-2.82, 9.38)		-5.80 (-18.66, 7.05)	9.09 (-5.14, 23.31)	0.2067		
	CYCLE 16 DAY 1		3.96 (-2.59, 10.52)		-6.33 (-20.16, 7.50)	10.29 (-5.01, 25.59)	0.1840		
	CYCLE 17 DAY 1		4.64 (-2.38, 11.66)		-6.85 (-21.66, 7.96)	11.49 (-4.89, 27.87)	0.1660		
	CYCLE 18 DAY 1		5.32 (-2.16, 12.80)		-7.38 (-23.17, 8.42)	12.70 (-4.77, 30.16)	0.1514		
	CYCLE 19 DAY 1		6.00 (-1.95, 13.95)		-7.90 (-24.68, 8.87)	13.90 (-4.66, 32.46)	0.1395		
	CYCLE 20 DAY 1		6.68 (-1.75, 15.11)		-8.42 (-26.19, 9.34)	15.10 (-4.54, 34.75)	0.1296		
	CYCLE 21 DAY 1		7.36 (-1.54, 16.26)		-8.95 (-27.70, 9.80)	16.31 (-4.43, 37.05)	0.1213		
	CYCLE 22 DAY 1		8.04 (-1.34, 17.42)		-9.47 (-29.21, 10.26)	17.51 (-4.33, 39.35)	0.1142		
	CYCLE 23 DAY 1		8.72 (-1.14, 18.57)		-10.00 (-30.72, 10.73)	18.71 (-4.22, 41.65)	0.1081		
	CYCLE 24 DAY 1		9.40 (-0.94, 19.73)		-10.52 (-32.24, 11.19)	19.92 (-4.12, 43.95)	0.1028		
	CYCLE 25 DAY 1		10.08 (-0.74, 20.89)		-11.05 (-33.75, 11.66)	21.12 (-4.02, 46.26)	0.0981		
	CYCLE 26 DAY 1		10.76 (-0.54, 22.05)		-11.57 (-35.27, 12.13)	22.33 (-3.91, 48.56)	0.0941		
	CYCLE 27 DAY 1		11.43 (-0.35, 23.22)		-12.09 (-36.78, 12.60)	23.53 (-3.81, 50.87)	0.0905		
	OVERALL	191	-1.03 (-3.57, 1.51)	167	1.70 (-2.27, 5.67)	-2.73 (-7.44, 1.97)	0.2535	-0.12 (-0.33, 0.08)	0.2427

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	90/ 220 (40.9)		79/ 221 (35.7)
Median time to first event (95%-CI) (months)	7.6 (6.5, 10.3)		3.8 (2.8, 6.6)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.52 (0.38 , 0.71)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.53 (0.39 , 0.73)	
log-rank p-value		<.0001	

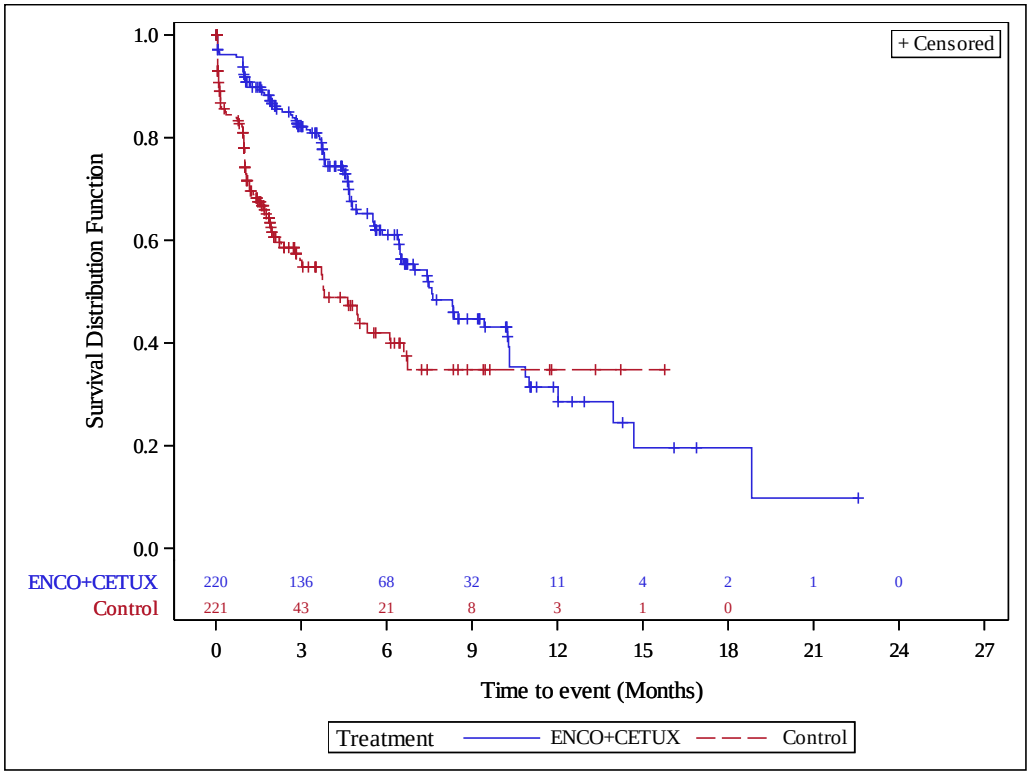
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.6113
0	48/ 113 (42.5)	8.4 (6.5, 12.0)	38/ 112 (33.9)	3.8 (2.0, NE)	0.49 (0.31 , 0.77)	0.0014	
1	42/ 107 (39.3)	6.5 (5.5, 9.4)	41/ 109 (37.6)	3.8 (2.0, 6.7)	0.57 (0.37 , 0.88)	0.0112	
Prior Use of Irinotecan							0.3129
Yes	44/ 113 (38.9)	7.5 (5.0, 10.3)	45/ 112 (40.2)	3.7 (1.5, 6.6)	0.47 (0.30 , 0.71)	0.0004	
No	46/ 107 (43.0)	7.6 (6.4, 11.0)	34/ 109 (31.2)	5.0 (3.0, NE)	0.58 (0.37 , 0.92)	0.0186	
Cetuximab Source							0.5285
US-licensed	7/ 28 (25.0)	7.5 (7.0, NE)	6/ 29 (20.7)	3.8 (1.0, NE)	0.40 (0.12 , 1.35)	0.1264	
EU-approved	83/ 192 (43.2)	7.6 (6.4, 10.3)	73/ 192 (38.0)	3.8 (2.3, 6.6)	0.54 (0.39 , 0.74)	0.0001	
Region							0.5769
North America	7/ 29 (24.1)	7.5 (7.0, NE)	6/ 29 (20.7)	3.8 (1.0, NE)	0.39 (0.12 , 1.30)	0.1111	
Europe	63/ 144 (43.8)	7.6 (6.4, 10.3)	44/ 125 (35.2)	5.0 (3.0, NE)	0.58 (0.39 , 0.86)	0.0068	
Rest of World	20/ 47 (42.6)	8.4 (4.7, 14.0)	29/ 67 (43.3)	2.2 (1.5, 5.3)	0.47 (0.26 , 0.85)	0.0102	
Number of Prior Regimens							0.2226
1	64/ 146 (43.8)	7.4 (5.6, 10.3)	51/ 145 (35.2)	3.8 (3.0, 6.6)	0.56 (0.39 , 0.82)	0.0026	
2+	26/ 74 (35.1)	8.4 (6.6, NE)	28/ 76 (36.8)	1.9 (1.1, NE)	0.45 (0.26 , 0.78)	0.0037	
Race							0.1868
Caucasian	74/ 183 (40.4)	7.6 (6.5, 10.3)	52/ 172 (30.2)	5.0 (3.7, 6.7)	0.57 (0.40 , 0.82)	0.0025	
Non-Caucasian	12/ 29 (41.4)	6.4 (4.7, NE)	23/ 42 (54.8)	1.9 (0.8, 2.8)	0.39 (0.19 , 0.79)	0.0075	
Age <65 years vs. >=65 years							0.9880
<65 years	55/ 137 (40.1)	7.5 (6.4, 10.3)	55/ 149 (36.9)	3.7 (2.0, 6.6)	0.51 (0.35 , 0.76)	0.0006	
>=65 years	35/ 83 (42.2)	8.3 (5.5, 10.9)	24/ 72 (33.3)	3.8 (1.9, NE)	0.53 (0.31 , 0.91)	0.0200	
Gender							0.4455
Male	43/ 114 (37.7)	9.4 (5.6, 11.0)	36/ 94 (38.3)	3.7 (1.9, 6.6)	0.44 (0.28 , 0.70)	0.0003	
Female	47/ 106 (44.3)	7.4 (5.8, 10.3)	43/ 127 (33.9)	3.8 (2.0, NE)	0.60 (0.39 , 0.91)	0.0170	
Number of organs involved at baseline							0.8909
<=2	49/ 117 (41.9)	9.4 (6.5, 10.9)	38/ 123 (30.9)	5.3 (1.9, NE)	0.53 (0.34 , 0.82)	0.0039	
>=3	41/ 103 (39.8)	6.6 (4.7, 10.3)	41/ 98 (41.8)	3.8 (2.3, 6.6)	0.54 (0.35 , 0.84)	0.0051	
Baseline CEA							0.5786
>ULN	61/ 153 (39.9)	7.5 (6.4, 10.3)	63/ 178 (35.4)	5.0 (2.0, 6.7)	0.53 (0.37 , 0.76)	0.0005	
<=ULN	29/ 67 (43.3)	8.3 (5.8, 12.0)	16/ 42 (38.1)	3.8 (2.3, NE)	0.57 (0.30 , 1.06)	0.0685	
Baseline CRP							0.8991
>ULN	28/ 79 (35.4)	5.5 (4.5, 7.4)	33/ 90 (36.7)	3.0 (1.2, 5.3)	0.52 (0.31 , 0.87)	0.0113	
<=ULN	61/ 139 (43.9)	9.4 (7.5, 11.0)	45/ 126 (35.7)	4.6 (2.2, NE)	0.54 (0.36 , 0.80)	0.0019	
Removal status of primary tumor							0.2594
Complete resection	46/ 123 (37.4)	10.3 (7.5, 11.0)	45/ 122 (36.9)	5.0 (1.9, 6.7)	0.46 (0.30 , 0.70)	0.0002	
No resection/Partial resection	44/ 97 (45.4)	6.5 (4.6, 7.6)	34/ 99 (34.3)	3.8 (2.3, NE)	0.62 (0.39 , 0.98)	0.0393	
Side of tumor							0.7461
Left	34/ 83 (41.0)	6.6 (4.8, 8.3)	23/ 68 (33.8)	5.3 (1.7, NE)	0.60 (0.35 , 1.03)	0.0626	
Right	45/ 110 (40.9)	8.4 (6.5, 11.0)	40/ 119 (33.6)	5.0 (3.0, NE)	0.56 (0.36 , 0.86)	0.0079	
Both	6/ 11 (54.5)	2.9 (0.1, NE)	11/ 22 (50.0)	2.0 (1.1, 3.7)	0.49 (0.18 , 1.37)	0.1585	
Liver metastases 1							0.0008
Yes	50/ 134 (37.3)	7.6 (5.8, 10.3)	54/ 128 (42.2)	2.0 (1.2, 3.7)	0.31 (0.20 , 0.46)	<.0001	
No	40/ 86 (46.5)	8.3 (6.4, 12.0)	25/ 93 (26.9)	6.7 (5.0, NE)	0.90 (0.54 , 1.50)	0.6829	

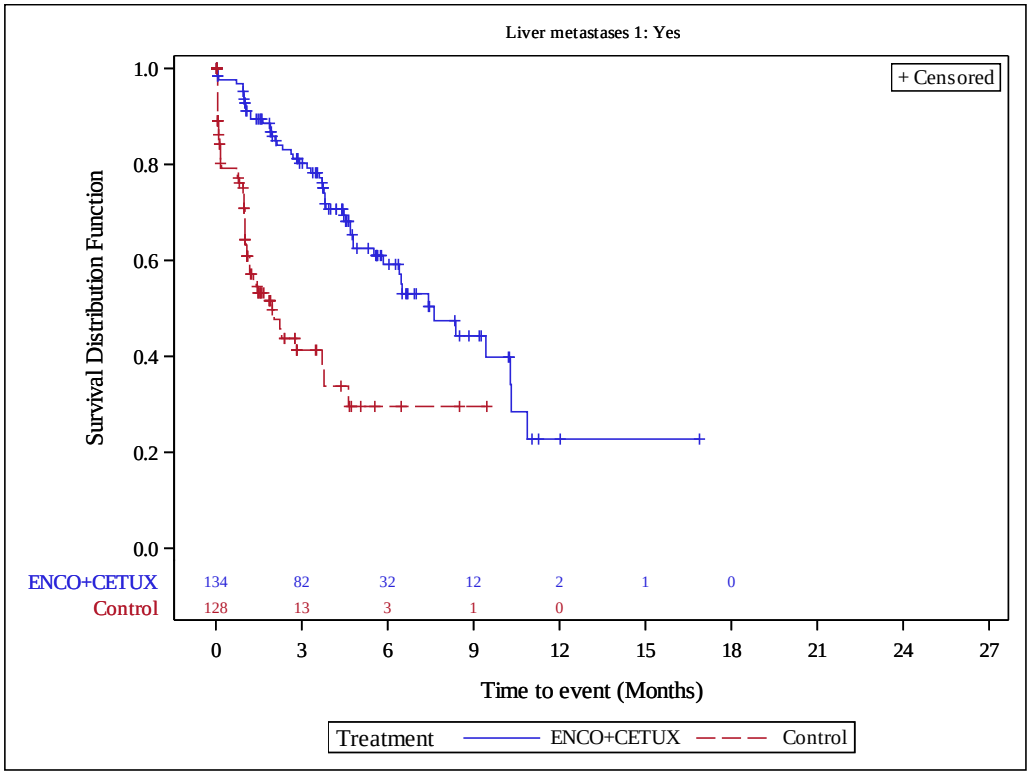
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



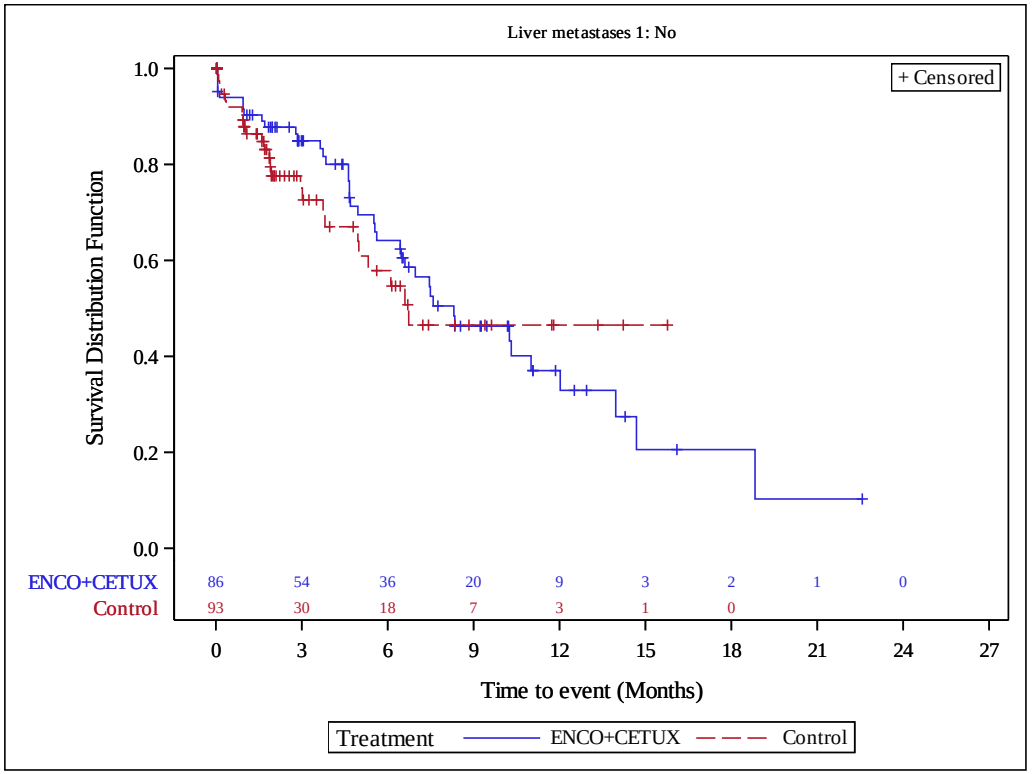
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Pain Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



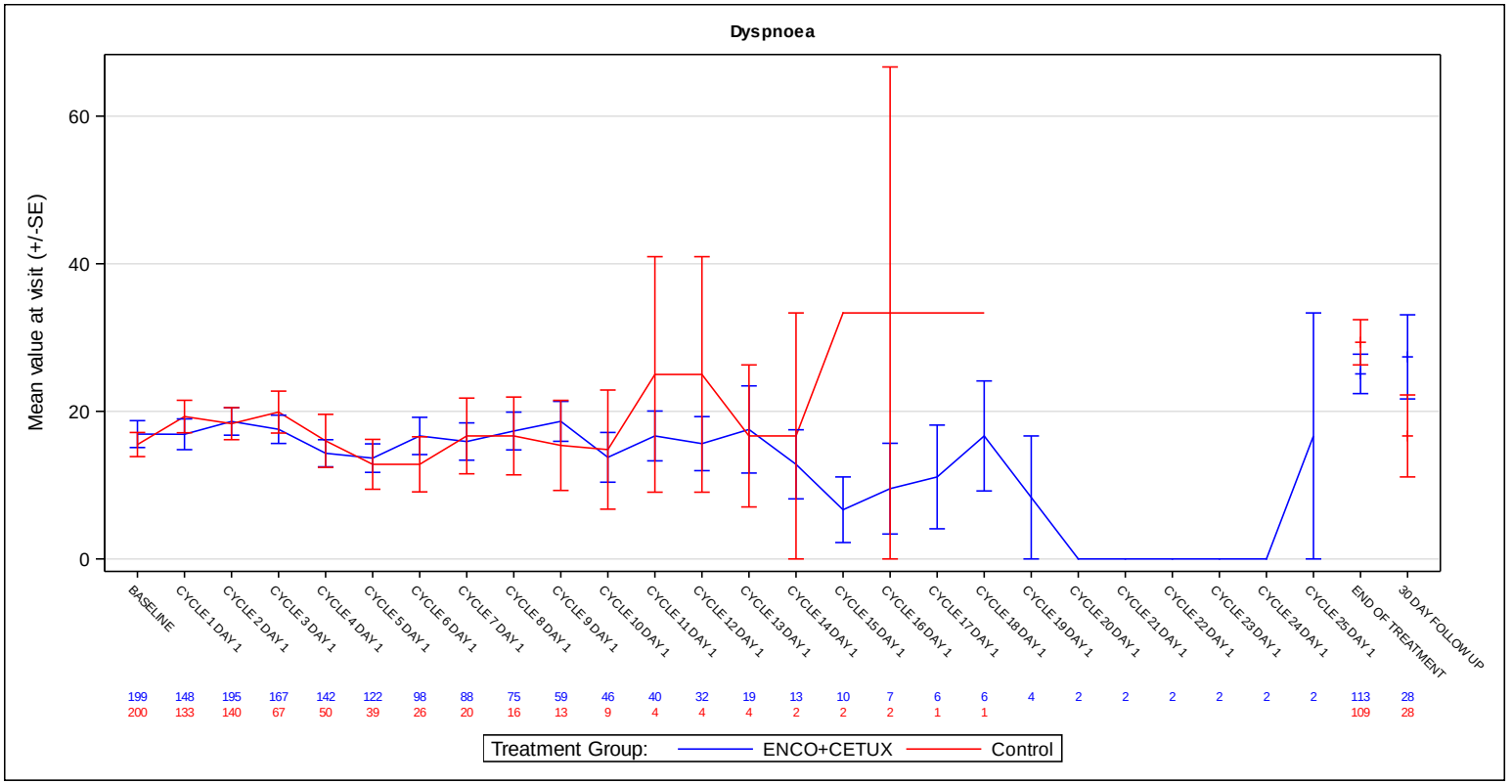
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Dyspnoea	BASELINE	199	16.92 (25.70)			200	15.50 (23.12)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	16.89 (25.35)	129	1.55 (19.03)	133	19.30 (25.36)	121	1.10 (20.61)
	CYCLE 2 DAY 1	195	18.63 (26.00)	177	1.51 (26.31)	140	18.33 (25.70)	131	3.56 (21.18)
	CYCLE 3 DAY 1	167	17.56 (24.77)	154	-0.00 (25.28)	67	19.90 (23.25)	61	7.65 (24.64)
	CYCLE 4 DAY 1	142	14.32 (21.89)	130	-0.77 (27.36)	50	16.00 (25.41)	47	4.26 (24.69)
	CYCLE 5 DAY 1	122	13.66 (21.32)	111	-1.20 (26.94)	39	12.82 (21.10)	35	4.76 (18.33)
	CYCLE 6 DAY 1	98	16.67 (24.99)	89	-0.37 (28.65)	26	12.82 (19.04)	22	9.09 (15.19)
	CYCLE 7 DAY 1	88	15.91 (23.69)	80	1.67 (28.01)	20	16.67 (22.94)	17	11.76 (20.21)
	CYCLE 8 DAY 1	75	17.33 (22.17)	70	0.95 (26.60)	16	16.67 (21.08)	13	12.82 (16.88)
	CYCLE 9 DAY 1	59	18.64 (20.78)	56	2.98 (25.64)	13	15.38 (22.01)	10	6.67 (14.05)
	CYCLE 10 DAY 1	46	13.77 (22.85)	45	0.00 (22.47)	9	14.81 (24.22)	8	8.33 (15.43)
	CYCLE 11 DAY 1	40	16.67 (21.35)	40	1.67 (22.58)	4	25.00 (31.91)	4	8.33 (16.67)
	CYCLE 12 DAY 1	32	15.62 (20.71)	32	1.04 (15.80)	4	25.00 (31.91)	4	8.33 (16.67)
	CYCLE 13 DAY 1	19	17.54 (25.74)	19	0.00 (24.85)	4	16.67 (19.25)	4	0.00 (27.22)
	CYCLE 14 DAY 1	13	12.82 (16.88)	13	-5.13 (18.49)	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)
	CYCLE 15 DAY 1	10	6.67 (14.05)	10	-10.00 (16.10)	2	33.33 (0.00)	2	0.00 (47.14)
	CYCLE 16 DAY 1	7	9.52 (16.27)	7	-4.76 (12.60)	2	33.33 (47.14)	2	0.00 (94.28)
	CYCLE 17 DAY 1	6	11.11 (17.21)	6	-5.56 (25.09)	1	33.33 (-)	1	-33.33 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	16.67 (18.26)	6	0.00 (21.08)	1	33.33 (-)	1	-33.33 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	8.33 (16.67)	4	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	25.07 (28.36)	105	8.89 (27.06)	109	29.36 (31.99)	101	13.53 (29.88)
	30 DAY FOLLOW UP	28	27.38 (30.16)	25	6.67 (28.87)	28	16.67 (29.40)	27	7.41 (31.12)
	BASELINE MMRM*	189	16.58 (25.87)			167	16.57 (23.96)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Dyspnoea	CYCLE 1 DAY 1		0.28 (-2.29, 2.84)		3.47 (0.51, 6.44)	-3.20 (-7.12, 0.73)	0.1102		
	CYCLE 2 DAY 1		0.55 (-1.88, 2.99)		3.99 (1.23, 6.76)	-3.44 (-7.13, 0.24)	0.0671		
	CYCLE 3 DAY 1		0.82 (-1.54, 3.19)		4.51 (1.73, 7.29)	-3.69 (-7.33, -0.04)	0.0475		
	CYCLE 4 DAY 1		1.10 (-1.25, 3.45)		5.03 (2.02, 8.03)	-3.93 (-7.75, -0.12)	0.0434		
	CYCLE 5 DAY 1		1.37 (-1.03, 3.77)		5.55 (2.14, 8.96)	-4.18 (-8.35, -0.01)	0.0494		
	CYCLE 6 DAY 1		1.64 (-0.87, 4.15)		6.06 (2.13, 10.00)	-4.42 (-9.09, 0.24)	0.0630		
	CYCLE 7 DAY 1		1.91 (-0.76, 4.58)		6.58 (2.04, 11.13)	-4.67 (-9.94, 0.60)	0.0818		
	CYCLE 8 DAY 1		2.18 (-0.69, 5.06)		7.10 (1.90, 12.30)	-4.92 (-10.86, 1.03)	0.1040		
	CYCLE 9 DAY 1		2.46 (-0.65, 5.57)		7.62 (1.72, 13.51)	-5.16 (-11.82, 1.50)	0.1276		
	CYCLE 10 DAY 1		2.73 (-0.65, 6.10)		8.14 (1.52, 14.75)	-5.41 (-12.83, 2.01)	0.1515		
	CYCLE 11 DAY 1		3.00 (-0.66, 6.66)		8.65 (1.31, 16.00)	-5.65 (-13.86, 2.55)	0.1746		
	CYCLE 12 DAY 1		3.27 (-0.69, 7.24)		9.17 (1.08, 17.26)	-5.90 (-14.90, 3.11)	0.1966		
	CYCLE 13 DAY 1		3.55 (-0.73, 7.83)		9.69 (0.85, 18.53)	-6.14 (-15.96, 3.68)	0.2172		
	CYCLE 14 DAY 1		3.82 (-0.79, 8.42)		10.21 (0.61, 19.81)	-6.39 (-17.04, 4.26)	0.2363		
	CYCLE 15 DAY 1		4.09 (-0.85, 9.03)		10.73 (0.36, 21.09)	-6.64 (-18.11, 4.84)	0.2539		
	CYCLE 16 DAY 1		4.36 (-0.92, 9.64)		11.24 (0.11, 22.38)	-6.88 (-19.20, 5.44)	0.2701		
	CYCLE 17 DAY 1		4.63 (-0.99, 10.26)		11.76 (-0.14, 23.67)	-7.13 (-20.29, 6.04)	0.2851		
	CYCLE 18 DAY 1		4.91 (-1.07, 10.89)		12.28 (-0.40, 24.96)	-7.37 (-21.39, 6.64)	0.2988		
	CYCLE 19 DAY 1		5.18 (-1.15, 11.51)		12.80 (-0.66, 26.26)	-7.62 (-22.49, 7.25)	0.3115		
	CYCLE 20 DAY 1		5.45 (-1.24, 12.14)		13.32 (-0.92, 27.55)	-7.86 (-23.59, 7.86)	0.3232		
	CYCLE 21 DAY 1		5.72 (-1.33, 12.77)		13.83 (-1.19, 28.85)	-8.11 (-24.70, 8.48)	0.3340		
	CYCLE 22 DAY 1		6.00 (-1.42, 13.41)		14.35 (-1.45, 30.15)	-8.36 (-25.81, 9.09)	0.3440		
	CYCLE 23 DAY 1		6.27 (-1.51, 14.05)		14.87 (-1.72, 31.45)	-8.60 (-26.92, 9.71)	0.3533		
	CYCLE 24 DAY 1		6.54 (-1.60, 14.68)		15.39 (-1.98, 32.76)	-8.85 (-28.03, 10.33)	0.3620		
	CYCLE 25 DAY 1		6.81 (-1.70, 15.32)		15.91 (-2.25, 34.06)	-9.09 (-29.14, 10.95)	0.3700		
	CYCLE 26 DAY 1		7.08 (-1.80, 15.97)		16.42 (-2.52, 35.36)	-9.34 (-30.25, 11.58)	0.3775		
	CYCLE 27 DAY 1		7.36 (-1.89, 16.61)		16.94 (-2.79, 36.67)	-9.58 (-31.37, 12.20)	0.3845		
	OVERALL	189	2.05 (-0.36, 4.47)	167	6.27 (2.78, 9.76)	-4.22 (-8.46, 0.02)	0.0513	-0.21 (-0.42, -0.00)	0.0469

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	58/ 220 (26.4)		60/ 221 (27.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	11.9 (11.1, NE)		5.7 (4.0, 12.0)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.44 (0.30 , 0.64)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.46 (0.32 , 0.68)	
log-rank p-value		<.0001	

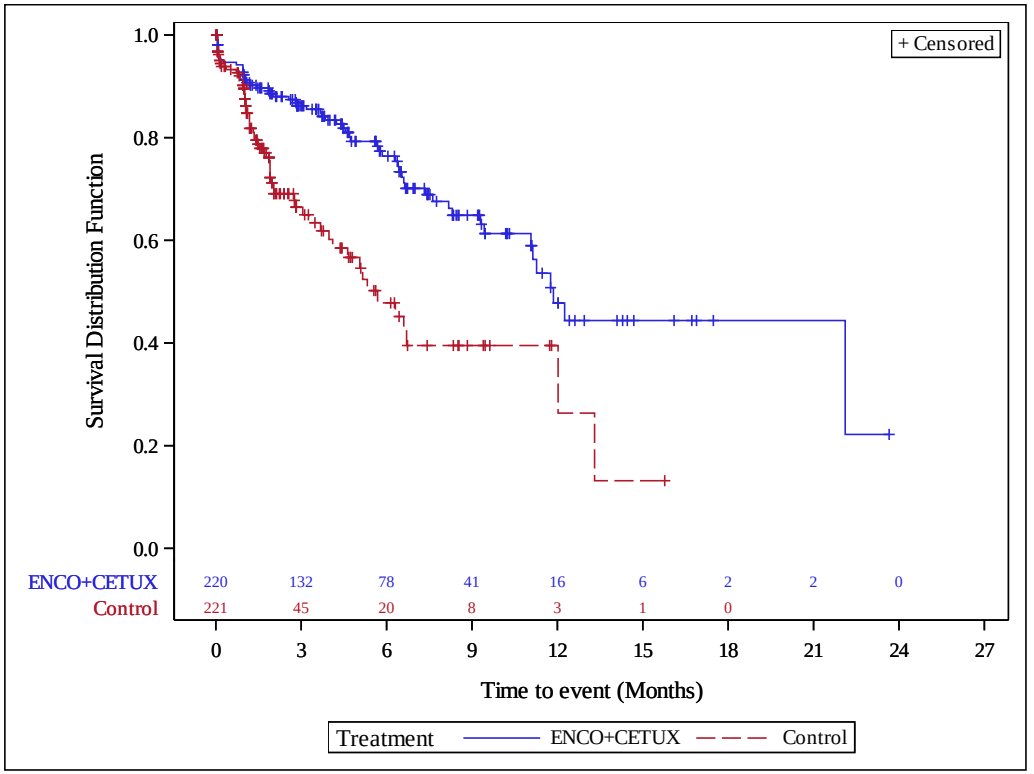
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0976
0	26/ 113 (23.0)	22.1 (11.3, NE)	29/ 112 (25.9)	5.2 (3.7, 12.0)	0.32 (0.18 , 0.56)	<.0001	
1	32/ 107 (29.9)	8.3 (6.4, NE)	31/ 109 (28.4)	6.6 (3.1, NE)	0.61 (0.37 , 1.01)	0.0513	
Prior Use of Irinotecan							0.3167
Yes	25/ 113 (22.1)	12.3 (9.3, NE)	32/ 112 (28.6)	5.7 (2.8, 12.0)	0.38 (0.22 , 0.65)	0.0003	
No	33/ 107 (30.8)	11.8 (8.3, NE)	28/ 109 (25.7)	6.7 (4.1, NE)	0.51 (0.30 , 0.86)	0.0107	
Cetuximab Source							0.1080
US-licensed	7/ 28 (25.0)	11.3 (6.6, 11.3)	1/ 29 (3.4)	NE (1.3, NE)	1.74 (0.19 , 16.03)	0.6216	
EU-approved	51/ 192 (26.6)	12.3 (11.1, NE)	59/ 192 (30.7)	5.2 (3.7, 12.0)	0.41 (0.28 , 0.60)	<.0001	
Region							0.2678
North America	7/ 29 (24.1)	11.3 (6.6, 11.3)	1/ 29 (3.4)	NE (1.3, NE)	1.68 (0.18 , 15.44)	0.6448	
Europe	38/ 144 (26.4)	12.3 (9.3, NE)	40/ 125 (32.0)	5.2 (3.3, 12.0)	0.38 (0.24 , 0.61)	<.0001	
Rest of World	13/ 47 (27.7)	11.9 (11.1, NE)	19/ 67 (28.4)	5.3 (2.0, NE)	0.51 (0.25 , 1.04)	0.0604	
Number of Prior Regimens							0.3483
1	42/ 146 (28.8)	11.9 (9.3, NE)	39/ 145 (26.9)	5.3 (4.1, NE)	0.48 (0.30 , 0.75)	0.0011	
2+	16/ 74 (21.6)	11.3 (11.1, NE)	21/ 76 (27.6)	6.3 (2.8, 13.3)	0.41 (0.21 , 0.80)	0.0069	
Race							0.3927
Caucasian	49/ 183 (26.8)	11.8 (9.4, NE)	41/ 172 (23.8)	6.3 (4.6, NE)	0.47 (0.31 , 0.73)	0.0006	
Non-Caucasian	7/ 29 (24.1)	NE (6.3, NE)	15/ 42 (35.7)	3.7 (1.9, 13.3)	0.38 (0.15 , 0.98)	0.0384	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2019
<65 years	30/ 137 (21.9)	NE (11.3, NE)	42/ 149 (28.2)	5.2 (3.7, 6.7)	0.38 (0.23 , 0.62)	<.0001	
>=65 years	28/ 83 (33.7)	11.1 (7.4, 12.3)	18/ 72 (25.0)	12.0 (3.1, 12.0)	0.54 (0.29 , 1.00)	0.0479	
Gender							0.3769
Male	30/ 114 (26.3)	NE (9.4, NE)	22/ 94 (23.4)	5.3 (4.6, NE)	0.57 (0.32 , 1.01)	0.0504	
Female	28/ 106 (26.4)	11.1 (8.2, 22.1)	38/ 127 (29.9)	5.7 (2.0, 13.3)	0.37 (0.22 , 0.61)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.9105
<=2	26/ 117 (22.2)	22.1 (11.3, NE)	22/ 123 (17.9)	13.3 (5.3, NE)	0.48 (0.27 , 0.88)	0.0163	
>=3	32/ 103 (31.1)	7.6 (6.3, NE)	38/ 98 (38.8)	4.1 (2.8, 6.6)	0.47 (0.29 , 0.75)	0.0013	
Baseline CEA							0.6919
>ULN	43/ 153 (28.1)	11.1 (7.6, 12.3)	49/ 178 (27.5)	5.1 (3.1, 6.7)	0.46 (0.30 , 0.71)	0.0003	
<=ULN	15/ 67 (22.4)	22.1 (11.3, NE)	11/ 42 (26.2)	13.3 (4.1, 13.3)	0.42 (0.19 , 0.94)	0.0309	
Baseline CRP							0.6574
>ULN	18/ 79 (22.8)	7.4 (4.7, 11.9)	29/ 90 (32.2)	4.1 (2.0, 5.7)	0.38 (0.21 , 0.70)	0.0012	
<=ULN	39/ 139 (28.1)	12.3 (11.1, NE)	29/ 126 (23.0)	12.0 (5.2, NE)	0.53 (0.32 , 0.87)	0.0112	
Removal status of primary tumor							0.1453
Complete resection	27/ 123 (22.0)	NE (11.1, NE)	32/ 122 (26.2)	5.7 (3.1, NE)	0.35 (0.21 , 0.60)	<.0001	
No resection/Partial resection	31/ 97 (32.0)	9.3 (6.5, 22.1)	28/ 99 (28.3)	5.2 (4.0, 13.3)	0.55 (0.33 , 0.94)	0.0260	
Side of tumor							0.8648
Left	20/ 83 (24.1)	11.3 (8.2, NE)	18/ 68 (26.5)	5.3 (3.7, NE)	0.36 (0.19 , 0.71)	0.0021	
Right	30/ 110 (27.3)	11.9 (9.3, NE)	35/ 119 (29.4)	5.7 (3.1, 13.3)	0.45 (0.27 , 0.74)	0.0013	
Both	3/ 11 (27.3)	NE (0.1, NE)	4/ 22 (18.2)	4.6 (1.9, NE)	0.84 (0.18 , 3.94)	0.8131	
Liver metastases 1							0.6668
Yes	40/ 134 (29.9)	8.3 (6.4, 12.3)	35/ 128 (27.3)	3.7 (2.0, NE)	0.41 (0.25 , 0.66)	0.0002	
No	18/ 86 (20.9)	22.1 (11.8, NE)	25/ 93 (26.9)	6.7 (5.3, 13.3)	0.36 (0.19 , 0.67)	0.0009	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Dyspnoea Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

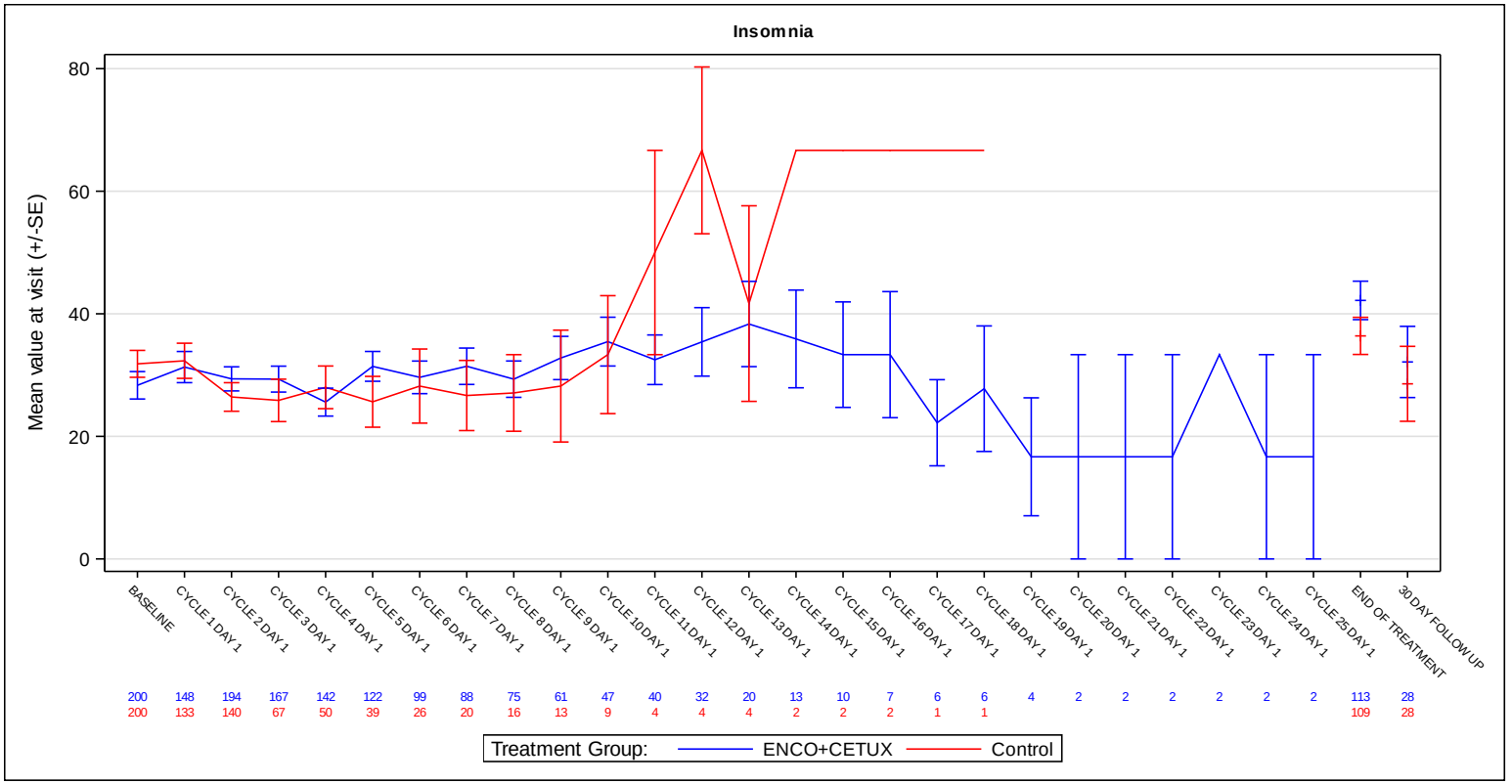
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Insomnia	BASELINE	200	28.33 (31.66)			200	31.83 (31.04)		
	CYCLE 1 DAY 1	148	31.31 (30.92)	130	3.85 (23.71)	133	32.33 (33.06)	121	-1.93 (21.64)
	CYCLE 2 DAY 1	194	29.38 (27.39)	176	1.70 (33.29)	140	26.43 (27.56)	131	-4.58 (27.97)
	CYCLE 3 DAY 1	167	29.34 (27.33)	154	0.43 (33.22)	67	25.87 (28.32)	61	-6.56 (29.70)
	CYCLE 4 DAY 1	142	25.59 (27.12)	131	-0.76 (31.34)	50	28.00 (24.61)	47	-4.26 (26.57)
	CYCLE 5 DAY 1	122	31.42 (26.87)	112	6.25 (32.74)	39	25.64 (25.89)	35	-4.76 (31.46)
	CYCLE 6 DAY 1	99	29.63 (26.47)	91	7.69 (29.85)	26	28.21 (30.83)	22	-1.52 (33.30)
	CYCLE 7 DAY 1	88	31.44 (27.85)	81	7.00 (34.45)	20	26.67 (25.59)	17	-3.92 (28.58)
	CYCLE 8 DAY 1	75	29.33 (25.68)	71	6.10 (34.42)	16	27.08 (25.00)	13	-0.00 (33.33)
	CYCLE 9 DAY 1	61	32.79 (27.55)	58	12.64 (32.94)	13	28.21 (32.90)	10	3.33 (18.92)
	CYCLE 10 DAY 1	47	35.46 (27.28)	46	15.22 (35.63)	9	33.33 (28.87)	8	-0.00 (25.20)
	CYCLE 11 DAY 1	40	32.50 (25.58)	40	10.83 (33.24)	4	50.00 (33.33)	4	-8.33 (56.93)
	CYCLE 12 DAY 1	32	35.42 (31.61)	32	14.58 (35.86)	4	66.67 (27.22)	4	8.33 (50.00)
	CYCLE 13 DAY 1	20	38.33 (31.11)	20	16.67 (35.04)	4	41.67 (31.91)	4	-16.67 (19.25)
	CYCLE 14 DAY 1	13	35.90 (28.74)	13	20.51 (37.36)	2	66.67 (0.00)	2	-16.67 (23.57)
	CYCLE 15 DAY 1	10	33.33 (27.22)	10	16.67 (32.39)	2	66.67 (0.00)	2	-16.67 (23.57)
	CYCLE 16 DAY 1	7	33.33 (27.22)	7	9.52 (31.71)	2	66.67 (0.00)	2	-16.67 (23.57)
	CYCLE 17 DAY 1	6	22.22 (17.21)	6	-5.56 (25.09)	1	66.67 (-)	1	-33.33 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	27.78 (25.09)	6	0.00 (21.08)	1	66.67 (-)	1	-33.33 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	16.67 (19.25)	4	8.33 (16.67)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	33.33 (0.00)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	42.18 (33.34)	105	14.92 (37.26)	109	36.39 (31.60)	101	6.93 (34.74)
	30 DAY FOLLOW UP	28	32.14 (30.74)	25	10.67 (31.51)	28	28.57 (32.35)	27	2.47 (38.03)
	BASELINE MMRM*	190	27.54 (30.98)			167	33.13 (30.94)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Insomnia Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Insomnia	CYCLE 1 DAY 1		0.35 (-2.36, 3.07)		-1.00 (-4.25, 2.25)	1.35 (-2.89, 5.59)	0.5303		
	CYCLE 2 DAY 1		0.71 (-1.88, 3.31)		-1.23 (-4.25, 1.79)	1.94 (-2.05, 5.93)	0.3394		
	CYCLE 3 DAY 1		1.07 (-1.51, 3.66)		-1.45 (-4.61, 1.70)	2.53 (-1.56, 6.61)	0.2242		
	CYCLE 4 DAY 1		1.43 (-1.23, 4.10)		-1.68 (-5.30, 1.93)	3.12 (-1.38, 7.61)	0.1740		
	CYCLE 5 DAY 1		1.79 (-1.05, 4.64)		-1.91 (-6.21, 2.39)	3.70 (-1.46, 8.86)	0.1591		
	CYCLE 6 DAY 1		2.15 (-0.95, 5.25)		-2.14 (-7.26, 2.99)	4.29 (-1.71, 10.28)	0.1598		
	CYCLE 7 DAY 1		2.51 (-0.90, 5.93)		-2.36 (-8.40, 3.67)	4.88 (-2.06, 11.81)	0.1668		
	CYCLE 8 DAY 1		2.87 (-0.91, 6.65)		-2.59 (-9.58, 4.40)	5.46 (-2.48, 13.40)	0.1761		
	CYCLE 9 DAY 1		3.23 (-0.94, 7.40)		-2.82 (-10.79, 5.15)	6.05 (-2.95, 15.05)	0.1857		
	CYCLE 10 DAY 1		3.59 (-1.00, 8.18)		-3.04 (-12.02, 5.93)	6.64 (-3.45, 16.72)	0.1950		
	CYCLE 11 DAY 1		3.95 (-1.08, 8.98)		-3.27 (-13.27, 6.72)	7.22 (-3.97, 18.41)	0.2036		
	CYCLE 12 DAY 1		4.31 (-1.17, 9.79)		-3.50 (-14.53, 7.53)	7.81 (-4.50, 20.12)	0.2115		
	CYCLE 13 DAY 1		4.67 (-1.27, 10.62)		-3.73 (-15.79, 8.34)	8.40 (-5.05, 21.84)	0.2186		
	CYCLE 14 DAY 1		5.03 (-1.39, 11.45)		-3.95 (-17.06, 9.16)	8.98 (-5.61, 23.58)	0.2251		
	CYCLE 15 DAY 1		5.39 (-1.50, 12.28)		-4.18 (-18.34, 9.98)	9.57 (-6.17, 25.31)	0.2309		
	CYCLE 16 DAY 1		5.75 (-1.63, 13.13)		-4.41 (-19.62, 10.80)	10.16 (-6.74, 27.06)	0.2362		
	CYCLE 17 DAY 1		6.11 (-1.76, 13.97)		-4.63 (-20.90, 11.63)	10.74 (-7.32, 28.81)	0.2410		
	CYCLE 18 DAY 1		6.47 (-1.89, 14.83)		-4.86 (-22.19, 12.46)	11.33 (-7.90, 30.56)	0.2454		
	CYCLE 19 DAY 1		6.83 (-2.02, 15.68)		-5.09 (-23.47, 13.29)	11.92 (-8.48, 32.32)	0.2494		
	CYCLE 20 DAY 1		7.19 (-2.16, 16.54)		-5.32 (-24.76, 14.13)	12.50 (-9.07, 34.08)	0.2530		
	CYCLE 21 DAY 1		7.55 (-2.30, 17.40)		-5.54 (-26.05, 14.96)	13.09 (-9.65, 35.84)	0.2564		
	CYCLE 22 DAY 1		7.91 (-2.44, 18.26)		-5.77 (-27.34, 15.80)	13.68 (-10.24, 37.60)	0.2595		
	CYCLE 23 DAY 1		8.27 (-2.58, 19.12)		-6.00 (-28.63, 16.64)	14.27 (-10.83, 39.36)	0.2623		
	CYCLE 24 DAY 1		8.63 (-2.73, 19.98)		-6.22 (-29.93, 17.48)	14.85 (-11.42, 41.13)	0.2650		
	CYCLE 25 DAY 1		8.99 (-2.87, 20.85)		-6.45 (-31.22, 18.32)	15.44 (-12.02, 42.90)	0.2675		
	CYCLE 26 DAY 1		9.35 (-3.02, 21.71)		-6.68 (-32.52, 19.16)	16.03 (-12.61, 44.66)	0.2697		
	CYCLE 27 DAY 1		9.71 (-3.17, 22.58)		-6.91 (-33.81, 20.00)	16.61 (-13.21, 46.43)	0.2719		
	OVERALL	190	3.00 (0.12, 5.89)	167	-0.81 (-5.26, 3.65)	3.81 (-1.50, 9.12)	0.1584	0.15 (-0.05, 0.36)	0.1490

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	70/ 220 (31.8)		49/ 221 (22.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	11.3 (7.4, NE)		8.5 (5.7, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.73 (0.50 , 1.06)	
log-rank p-value		0.0950	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.75 (0.51 , 1.09)	
log-rank p-value		0.1325	

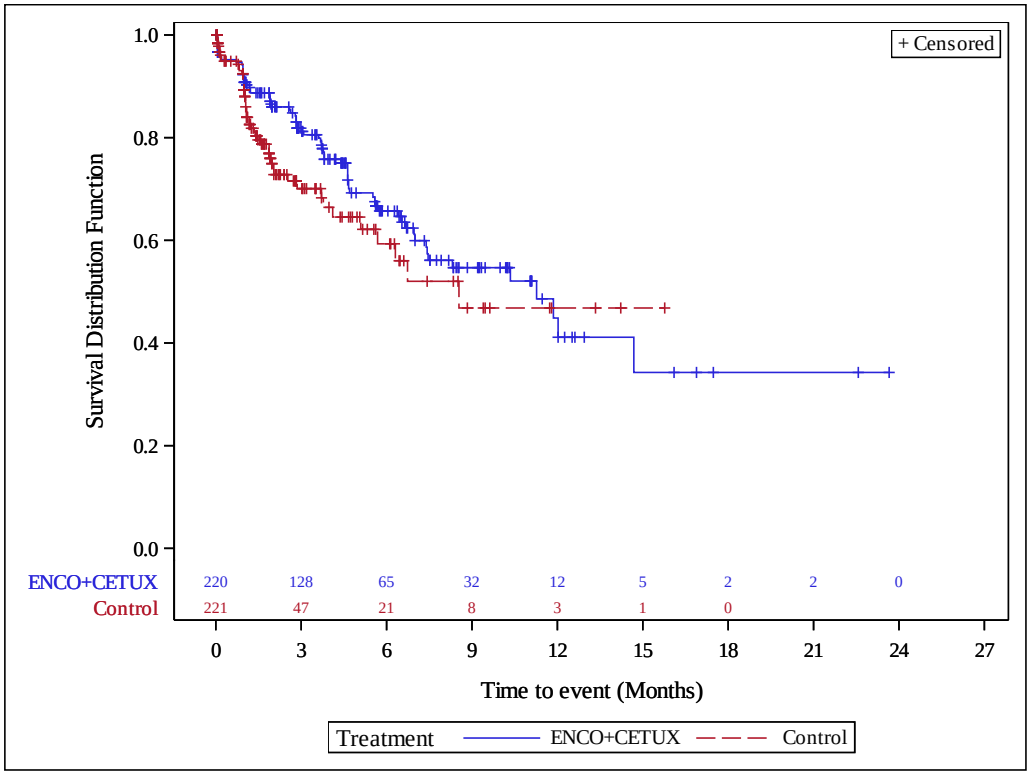
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.6507
0	34/ 113 (30.1)	14.7 (7.5, NE)	19/ 112 (17.0)	NE (6.3, NE)	0.85 (0.47 , 1.52)	0.5697	
1	36/ 107 (33.6)	7.4 (4.7, 11.9)	30/ 109 (27.5)	5.7 (2.5, NE)	0.67 (0.41 , 1.10)	0.1078	
Prior Use of Irinotecan							0.7562
Yes	36/ 113 (31.9)	10.3 (6.7, 14.7)	26/ 112 (23.2)	8.5 (5.7, NE)	0.68 (0.40 , 1.14)	0.1423	
No	34/ 107 (31.8)	NE (7.4, NE)	23/ 109 (21.1)	NE (4.1, NE)	0.78 (0.45 , 1.34)	0.3675	
Cetuximab Source							0.9074
US-licensed	7/ 28 (25.0)	7.0 (4.6, 11.3)	3/ 29 (10.3)	5.1 (1.5, NE)	0.37 (0.08 , 1.70)	0.1823	
EU-approved	63/ 192 (32.8)	11.9 (7.4, NE)	46/ 192 (24.0)	8.5 (5.7, NE)	0.75 (0.51 , 1.11)	0.1455	
Region							0.1970
North America	7/ 29 (24.1)	7.0 (4.6, 11.3)	3/ 29 (10.3)	5.1 (1.5, NE)	0.36 (0.08 , 1.66)	0.1728	
Europe	50/ 144 (34.7)	10.3 (6.5, NE)	26/ 125 (20.8)	8.5 (5.7, NE)	0.94 (0.58 , 1.53)	0.7948	
Rest of World	13/ 47 (27.7)	11.9 (5.5, NE)	20/ 67 (29.9)	NE (2.0, NE)	0.47 (0.23 , 0.96)	0.0335	
Number of Prior Regimens							0.6115
1	50/ 146 (34.2)	10.3 (6.4, NE)	35/ 145 (24.1)	8.5 (5.1, NE)	0.77 (0.50 , 1.19)	0.2407	
2+	20/ 74 (27.0)	11.3 (7.0, NE)	14/ 76 (18.4)	NE (6.3, NE)	0.67 (0.33 , 1.37)	0.2661	
Race							0.0567
Caucasian	59/ 183 (32.2)	11.3 (7.4, NE)	33/ 172 (19.2)	6.7 (5.1, NE)	0.81 (0.52 , 1.26)	0.3436	
Non-Caucasian	8/ 29 (27.6)	NE (5.5, NE)	16/ 42 (38.1)	NE (1.1, NE)	0.37 (0.15 , 0.90)	0.0242	
Age <65 years vs. >=65 years							0.5943
<65 years	41/ 137 (29.9)	10.3 (7.0, 14.7)	34/ 149 (22.8)	8.5 (6.3, NE)	0.69 (0.43 , 1.10)	0.1186	
>=65 years	29/ 83 (34.9)	11.9 (5.6, NE)	15/ 72 (20.8)	6.7 (4.1, NE)	0.82 (0.44 , 1.56)	0.5413	
Gender							0.0105
Male	35/ 114 (30.7)	11.3 (5.7, NE)	11/ 94 (11.7)	NE (6.3, NE)	1.46 (0.73 , 2.91)	0.2814	
Female	35/ 106 (33.0)	12.0 (7.0, NE)	38/ 127 (29.9)	5.1 (2.9, NE)	0.51 (0.32 , 0.82)	0.0047	
Number of organs involved at baseline							0.4164
<=2	38/ 117 (32.5)	11.9 (7.4, NE)	26/ 123 (21.1)	NE (3.8, NE)	0.65 (0.39 , 1.09)	0.1006	
>=3	32/ 103 (31.1)	7.5 (5.6, NE)	23/ 98 (23.5)	6.7 (5.1, NE)	0.86 (0.50 , 1.47)	0.5699	
Baseline CEA							0.7003
>ULN	52/ 153 (34.0)	7.5 (6.4, NE)	39/ 178 (21.9)	NE (3.8, NE)	0.77 (0.50 , 1.18)	0.2325	
<=ULN	18/ 67 (26.9)	14.7 (11.3, NE)	10/ 42 (23.8)	6.7 (5.1, NE)	0.64 (0.29 , 1.40)	0.2566	
Baseline CRP							0.8696
>ULN	26/ 79 (32.9)	5.7 (4.6, 11.9)	23/ 90 (25.6)	4.1 (2.5, NE)	0.72 (0.40 , 1.27)	0.2496	
<=ULN	44/ 139 (31.7)	12.0 (10.3, NE)	26/ 126 (20.6)	NE (6.3, NE)	0.77 (0.47 , 1.26)	0.2979	
Removal status of primary tumor							0.1560
Complete resection	37/ 123 (30.1)	NE (7.0, NE)	19/ 122 (15.6)	NE (8.5, NE)	1.08 (0.61 , 1.90)	0.7972	
No resection/Partial resection	33/ 97 (34.0)	8.3 (6.7, 12.0)	30/ 99 (30.3)	5.1 (2.5, NE)	0.52 (0.31 , 0.86)	0.0096	
Side of tumor							0.3989
Left	27/ 83 (32.5)	10.3 (6.5, NE)	17/ 68 (25.0)	8.5 (2.9, NE)	0.69 (0.37 , 1.30)	0.2478	
Right	37/ 110 (33.6)	11.9 (6.4, NE)	21/ 119 (17.6)	NE (5.7, NE)	0.94 (0.54 , 1.62)	0.8155	
Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.1, NE)	7/ 22 (31.8)	2.0 (1.0, NE)	0.51 (0.14 , 1.90)	0.3008	
Liver metastases 1							0.0075
Yes	36/ 134 (26.9)	10.3 (6.7, NE)	31/ 128 (24.2)	6.7 (2.5, NE)	0.41 (0.24 , 0.68)	0.0005	
No	34/ 86 (39.5)	11.9 (5.6, NE)	18/ 93 (19.4)	NE (5.7, NE)	1.28 (0.72 , 2.28)	0.4081	

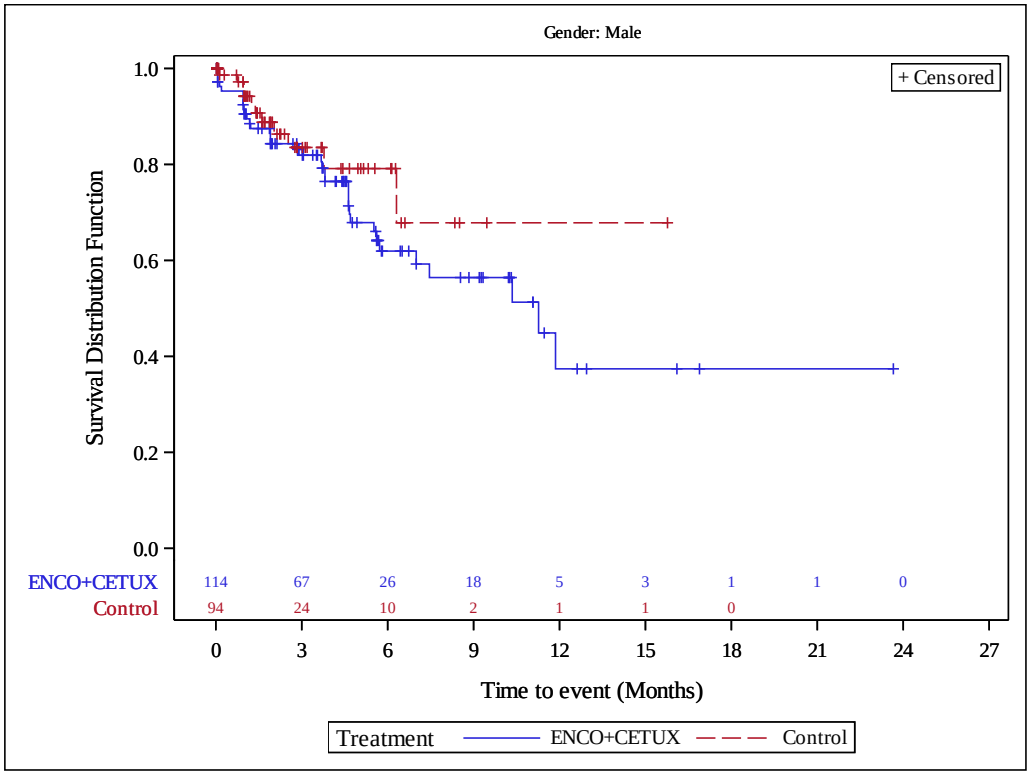
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



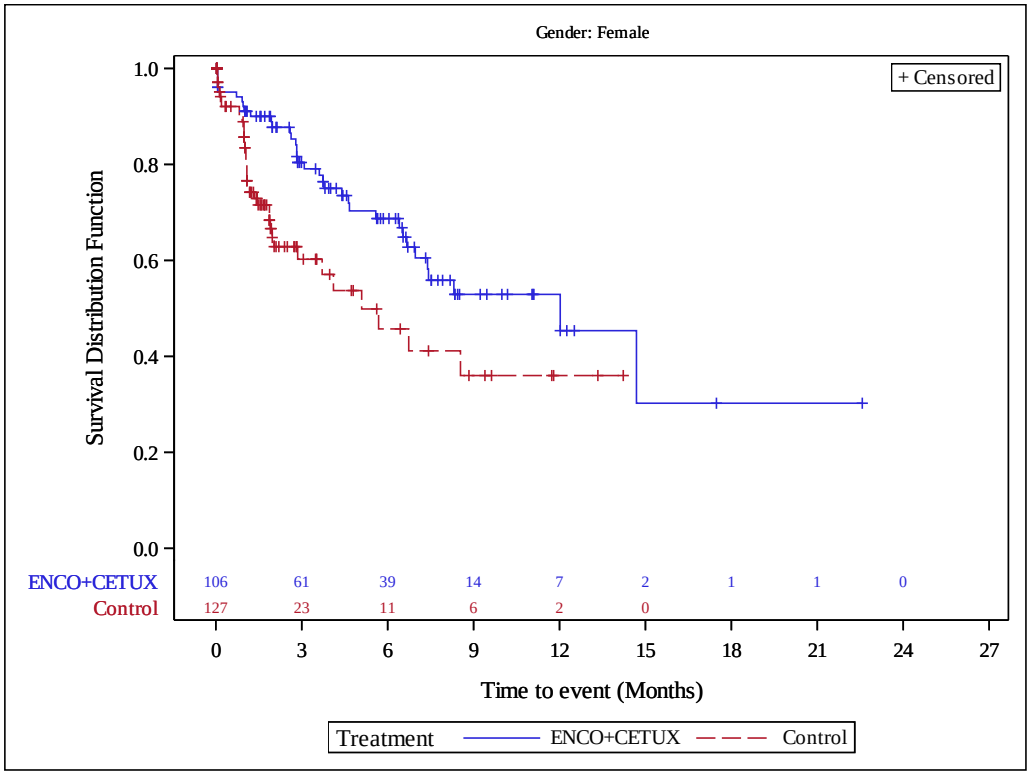
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



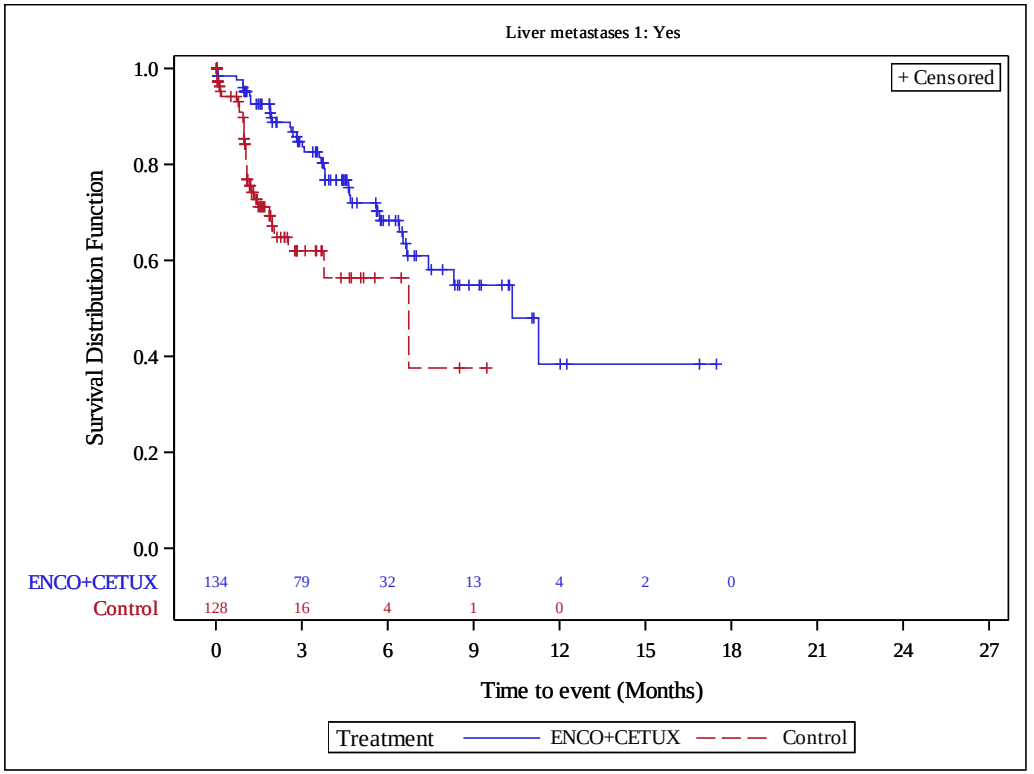
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



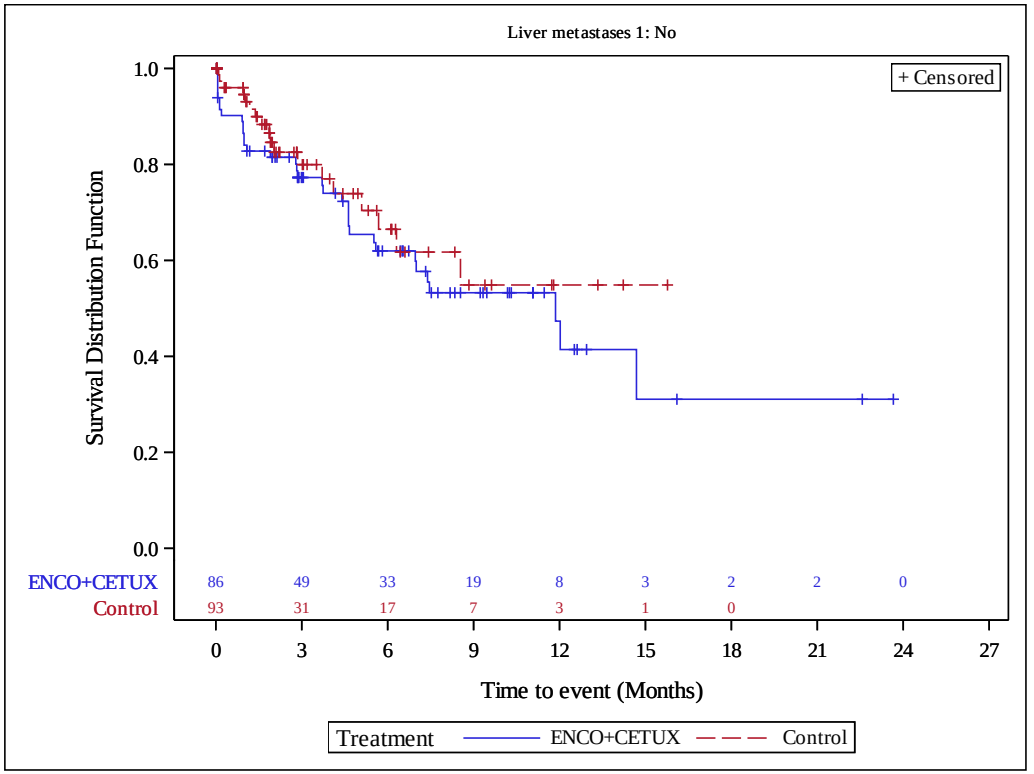
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Insomnia Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

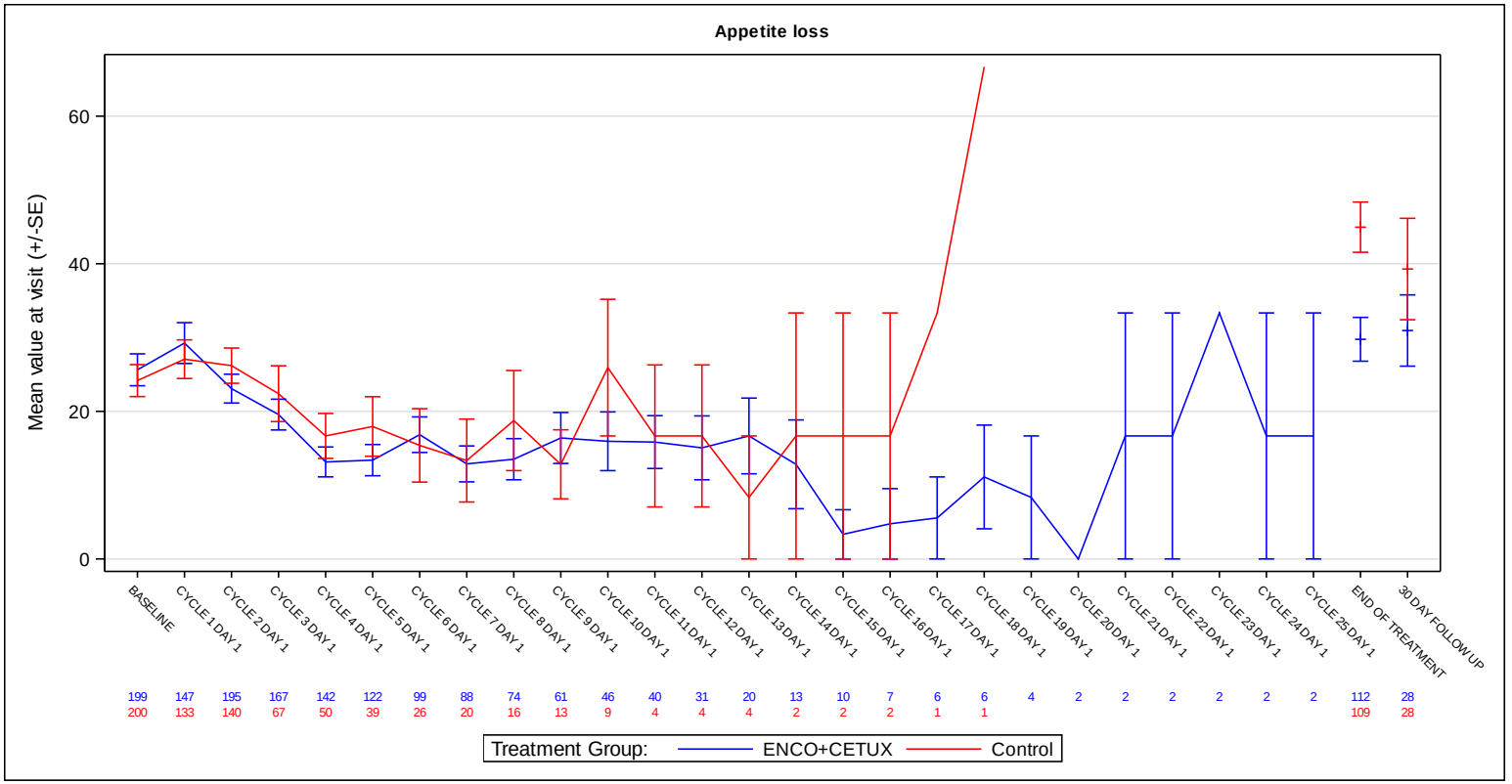
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Appetite loss	BASELINE	199	25.63 (30.46)			200	24.17 (30.62)		
	CYCLE 1 DAY 1	147	29.25 (33.54)	129	7.24 (25.33)	133	27.07 (30.19)	121	3.86 (24.03)
	CYCLE 2 DAY 1	195	23.08 (27.24)	177	-1.69 (28.93)	140	26.19 (28.21)	131	4.07 (28.35)
	CYCLE 3 DAY 1	167	19.56 (26.95)	154	-5.84 (27.78)	67	22.39 (30.92)	61	0.55 (30.12)
	CYCLE 4 DAY 1	142	13.15 (24.13)	130	-9.49 (30.85)	50	16.67 (21.56)	47	-4.26 (28.33)
	CYCLE 5 DAY 1	122	13.39 (23.34)	111	-6.61 (32.67)	39	17.95 (25.18)	35	-0.95 (30.77)
	CYCLE 6 DAY 1	99	16.84 (23.99)	90	-3.70 (32.55)	26	15.38 (25.35)	22	0.00 (38.49)
	CYCLE 7 DAY 1	88	12.88 (22.84)	80	-5.42 (30.67)	20	13.33 (25.13)	17	-7.84 (36.38)
	CYCLE 8 DAY 1	74	13.51 (24.00)	69	-2.42 (27.01)	16	18.75 (27.13)	13	7.69 (36.40)
	CYCLE 9 DAY 1	61	16.39 (26.96)	58	2.30 (36.87)	13	12.82 (16.88)	10	0.00 (22.22)
	CYCLE 10 DAY 1	46	15.94 (26.98)	45	2.96 (34.69)	9	25.93 (27.78)	8	12.50 (30.54)
	CYCLE 11 DAY 1	40	15.83 (22.63)	40	3.33 (27.01)	4	16.67 (19.25)	4	8.33 (16.67)
	CYCLE 12 DAY 1	31	15.05 (24.10)	31	1.08 (29.17)	4	16.67 (19.25)	4	8.33 (16.67)
	CYCLE 13 DAY 1	20	16.67 (22.94)	20	1.67 (33.29)	4	8.33 (16.67)	4	0.00 (0.00)
	CYCLE 14 DAY 1	13	12.82 (21.68)	13	5.13 (26.69)	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 15 DAY 1	10	3.33 (10.54)	10	-6.67 (14.05)	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 16 DAY 1	7	4.76 (12.60)	7	-9.52 (16.27)	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 17 DAY 1	6	5.56 (13.61)	6	-11.11 (17.21)	1	33.33 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	11.11 (17.21)	6	-5.56 (13.61)	1	66.67 (-)	1	33.33 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	8.33 (16.67)	4	0.00 (27.22)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	33.33 (0.00)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	112	29.76 (31.43)	105	10.48 (31.80)	109	44.95 (35.54)	101	18.15 (36.67)
	30 DAY FOLLOW UP	28	30.95 (25.55)	25	5.33 (28.35)	28	39.29 (36.35)	27	17.28 (35.05)
	BASELINE MMRM*	189	24.69 (30.39)			167	25.15 (30.05)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Appetite loss	CYCLE 1 DAY 1		-2.15 (-5.00, 0.70)		2.93 (-0.44, 6.30)	-5.08 (-9.50, -0.67)	0.0242		
	CYCLE 2 DAY 1		-2.59 (-5.25, 0.07)		2.89 (-0.17, 5.94)	-5.47 (-9.53, -1.42)	0.0082		
	CYCLE 3 DAY 1		-3.03 (-5.61, -0.44)		2.84 (-0.31, 5.99)	-5.87 (-9.94, -1.79)	0.0049		
	CYCLE 4 DAY 1		-3.46 (-6.10, -0.83)		2.80 (-0.83, 6.43)	-6.26 (-10.75, -1.78)	0.0064		
	CYCLE 5 DAY 1		-3.90 (-6.71, -1.09)		2.75 (-1.62, 7.13)	-6.66 (-11.85, -1.46)	0.0123		
	CYCLE 6 DAY 1		-4.34 (-7.43, -1.25)		2.71 (-2.56, 7.98)	-7.05 (-13.15, -0.95)	0.0239		
	CYCLE 7 DAY 1		-4.78 (-8.22, -1.34)		2.67 (-3.59, 8.92)	-7.44 (-14.58, -0.31)	0.0411		
	CYCLE 8 DAY 1		-5.22 (-9.07, -1.36)		2.62 (-4.67, 9.92)	-7.84 (-16.09, 0.41)	0.0623		
	CYCLE 9 DAY 1		-5.65 (-9.96, -1.35)		2.58 (-5.79, 10.94)	-8.23 (-17.64, 1.18)	0.0855		
	CYCLE 10 DAY 1		-6.09 (-10.88, -1.30)		2.53 (-6.93, 11.99)	-8.62 (-19.23, 1.98)	0.1092		
	CYCLE 11 DAY 1		-6.53 (-11.83, -1.23)		2.49 (-8.08, 13.06)	-9.02 (-20.84, 2.80)	0.1325		
	CYCLE 12 DAY 1		-6.97 (-12.78, -1.15)		2.45 (-9.24, 14.13)	-9.41 (-22.46, 3.64)	0.1546		
	CYCLE 13 DAY 1		-7.41 (-13.76, -1.05)		2.40 (-10.41, 15.21)	-9.81 (-24.10, 4.49)	0.1754		
	CYCLE 14 DAY 1		-7.84 (-14.74, -0.95)		2.36 (-11.58, 16.30)	-10.20 (-25.75, 5.35)	0.1947		
	CYCLE 15 DAY 1		-8.28 (-15.72, -0.84)		2.31 (-12.76, 17.39)	-10.59 (-27.40, 6.21)	0.2126		
	CYCLE 16 DAY 1		-8.72 (-16.71, -0.72)		2.27 (-13.95, 18.49)	-10.99 (-29.06, 7.09)	0.2290		
	CYCLE 17 DAY 1		-9.16 (-17.71, -0.60)		2.22 (-15.13, 19.58)	-11.38 (-30.73, 7.96)	0.2441		
	CYCLE 18 DAY 1		-9.59 (-18.71, -0.48)		2.18 (-16.32, 20.68)	-11.78 (-32.40, 8.85)	0.2581		
	CYCLE 19 DAY 1		-10.03 (-19.72, -0.35)		2.14 (-17.51, 21.79)	-12.17 (-34.07, 9.73)	0.2709		
	CYCLE 20 DAY 1		-10.47 (-20.72, -0.22)		2.09 (-18.70, 22.89)	-12.56 (-35.74, 10.62)	0.2828		
	CYCLE 21 DAY 1		-10.91 (-21.73, -0.09)		2.05 (-19.90, 24.00)	-12.96 (-37.42, 11.50)	0.2937		
	CYCLE 22 DAY 1		-11.35 (-22.74, 0.05)		2.00 (-21.09, 25.10)	-13.35 (-39.09, 12.39)	0.3039		
	CYCLE 23 DAY 1		-11.78 (-23.75, 0.18)		1.96 (-22.29, 26.21)	-13.74 (-40.77, 13.29)	0.3133		
	CYCLE 24 DAY 1		-12.22 (-24.76, 0.32)		1.92 (-23.48, 27.32)	-14.14 (-42.45, 14.18)	0.3220		
	CYCLE 25 DAY 1		-12.66 (-25.78, 0.46)		1.87 (-24.68, 28.43)	-14.53 (-44.14, 15.07)	0.3302		
	CYCLE 26 DAY 1		-13.10 (-26.79, 0.60)		1.83 (-25.88, 29.54)	-14.93 (-45.82, 15.97)	0.3378		
	CYCLE 27 DAY 1		-13.53 (-27.81, 0.74)		1.78 (-27.08, 30.65)	-15.32 (-47.50, 16.86)	0.3449		
	OVERALL	189	-1.57 (-4.43, 1.29)	167	5.15 (0.63, 9.68)	-6.72 (-12.07, -1.38)	0.0139	-0.27 (-0.48, -0.06)	0.0116

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	56/ 220 (25.5)		71/ 221 (32.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	12.0 (11.0, NE)		4.7 (3.5, 9.6)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.35 (0.24 , 0.50)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.33 (0.23 , 0.49)	
log-rank p-value		<.0001	

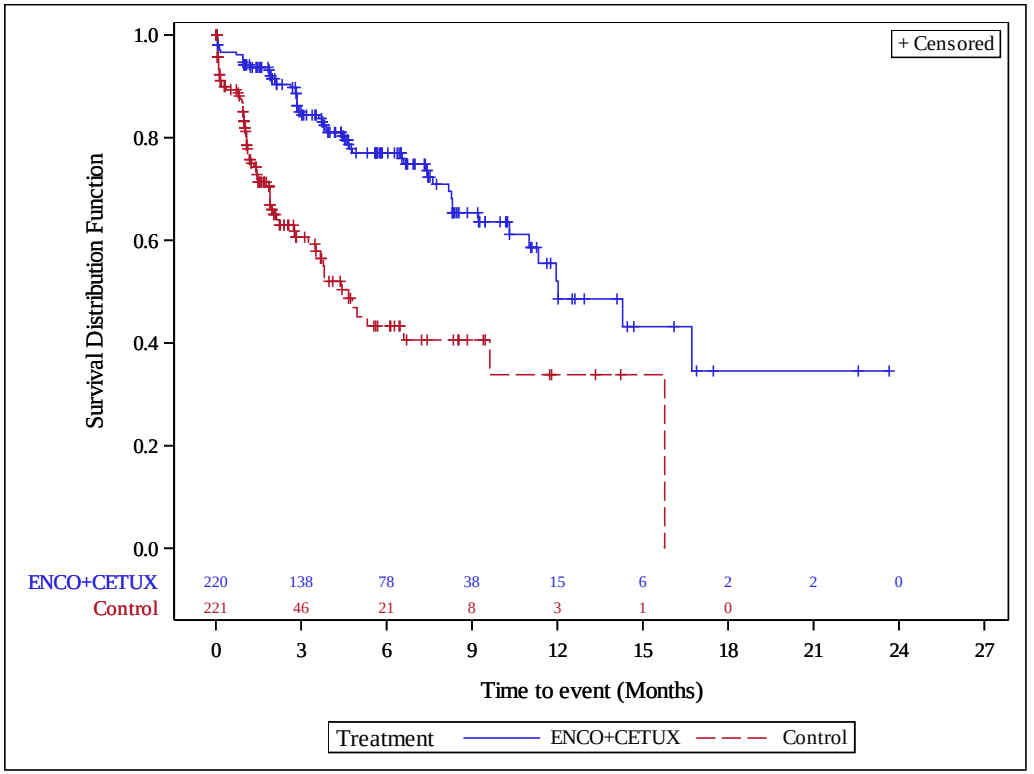
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.8617
0	27/ 113 (23.9)	14.3 (11.0, NE)	29/ 112 (25.9)	5.0 (3.8, NE)	0.31 (0.18 , 0.54)	<.0001	
1	29/ 107 (27.1)	16.7 (7.6, NE)	42/ 109 (38.5)	3.3 (1.9, 9.6)	0.38 (0.23 , 0.61)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.2937
Yes	24/ 113 (21.2)	NE (9.2, NE)	38/ 112 (33.9)	3.8 (1.9, NE)	0.31 (0.19 , 0.53)	<.0001	
No	32/ 107 (29.9)	12.0 (8.3, 16.7)	33/ 109 (30.3)	5.0 (3.7, 15.8)	0.38 (0.23 , 0.62)	<.0001	
Cetuximab Source							0.0889
US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (8.2, NE)	9/ 29 (31.0)	1.9 (1.0, NE)	0.10 (0.03 , 0.38)	<.0001	
EU-approved	52/ 192 (27.1)	12.0 (10.3, NE)	62/ 192 (32.3)	4.8 (3.5, 15.8)	0.39 (0.26 , 0.57)	<.0001	
Region							0.2080
North America	4/ 29 (13.8)	NE (8.2, NE)	9/ 29 (31.0)	1.9 (1.0, NE)	0.10 (0.03 , 0.37)	<.0001	
Europe	37/ 144 (25.7)	14.3 (10.3, NE)	38/ 125 (30.4)	4.8 (3.3, NE)	0.41 (0.25 , 0.65)	0.0001	
Rest of World	15/ 47 (31.9)	12.0 (8.3, 16.7)	24/ 67 (35.8)	3.8 (1.9, 15.8)	0.38 (0.19 , 0.75)	0.0037	
Number of Prior Regimens							0.7544
1	41/ 146 (28.1)	12.0 (10.3, NE)	51/ 145 (35.2)	3.8 (2.8, 6.6)	0.34 (0.22 , 0.52)	<.0001	
2+	15/ 74 (20.3)	NE (9.2, NE)	20/ 76 (26.3)	NE (2.8, NE)	0.38 (0.19 , 0.75)	0.0043	
Race							0.7452
Caucasian	46/ 183 (25.1)	14.3 (10.3, NE)	50/ 172 (29.1)	4.8 (3.7, 15.8)	0.37 (0.24 , 0.56)	<.0001	
Non-Caucasian	9/ 29 (31.0)	12.0 (8.3, 12.0)	17/ 42 (40.5)	3.5 (1.1, NE)	0.36 (0.16 , 0.84)	0.0139	
Age <65 years vs. >=65 years							0.5989
<65 years	31/ 137 (22.6)	12.0 (10.3, NE)	48/ 149 (32.2)	4.4 (2.8, 15.8)	0.31 (0.20 , 0.50)	<.0001	
>=65 years	25/ 83 (30.1)	14.3 (8.2, NE)	23/ 72 (31.9)	4.7 (2.0, NE)	0.41 (0.23 , 0.75)	0.0027	
Gender							0.3134
Male	31/ 114 (27.2)	14.3 (10.3, NE)	28/ 94 (29.8)	5.3 (3.7, 15.8)	0.42 (0.24 , 0.71)	0.0009	
Female	25/ 106 (23.6)	12.0 (8.3, NE)	43/ 127 (33.9)	3.8 (2.2, 9.6)	0.31 (0.19 , 0.51)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.7692
<=2	31/ 117 (26.5)	14.3 (10.3, NE)	36/ 123 (29.3)	3.8 (3.3, 15.8)	0.33 (0.20 , 0.55)	<.0001	
>=3	25/ 103 (24.3)	12.0 (7.6, NE)	35/ 98 (35.7)	5.0 (2.8, NE)	0.38 (0.22 , 0.64)	0.0001	
Baseline CEA							0.6840
>ULN	40/ 153 (26.1)	11.3 (10.3, 16.7)	60/ 178 (33.7)	3.8 (2.2, 5.3)	0.35 (0.23 , 0.53)	<.0001	
<=ULN	16/ 67 (23.9)	NE (9.2, NE)	11/ 42 (26.2)	NE (3.8, NE)	0.43 (0.19 , 0.93)	0.0285	
Baseline CRP							0.3517
>ULN	19/ 79 (24.1)	10.3 (4.8, 10.3)	28/ 90 (31.1)	3.7 (1.9, 5.3)	0.41 (0.23 , 0.75)	0.0025	
<=ULN	37/ 139 (26.6)	14.3 (11.3, NE)	41/ 126 (32.5)	6.6 (3.8, 15.8)	0.34 (0.21 , 0.54)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.9265
Complete resection	31/ 123 (25.2)	14.3 (11.0, NE)	37/ 122 (30.3)	5.0 (2.8, 15.8)	0.38 (0.23 , 0.63)	<.0001	
No resection/Partial resection	25/ 97 (25.8)	9.2 (7.6, NE)	34/ 99 (34.3)	3.8 (2.1, 9.6)	0.32 (0.19 , 0.54)	<.0001	
Side of tumor							0.2867
Left	18/ 83 (21.7)	12.0 (8.2, NE)	25/ 68 (36.8)	4.8 (2.1, 15.8)	0.25 (0.13 , 0.46)	<.0001	
Right	33/ 110 (30.0)	12.0 (8.3, NE)	33/ 119 (27.7)	6.6 (2.8, NE)	0.51 (0.31 , 0.84)	0.0072	
Both	3/ 11 (27.3)	NE (0.1, NE)	7/ 22 (31.8)	3.8 (1.1, 5.0)	0.39 (0.09 , 1.64)	0.1771	
Liver metastases 1							0.0042
Yes	29/ 134 (21.6)	11.3 (10.3, NE)	46/ 128 (35.9)	2.8 (1.9, 3.8)	0.19 (0.12 , 0.32)	<.0001	
No	27/ 86 (31.4)	14.3 (9.2, NE)	25/ 93 (26.9)	9.6 (4.8, 15.8)	0.59 (0.33 , 1.03)	0.0585	

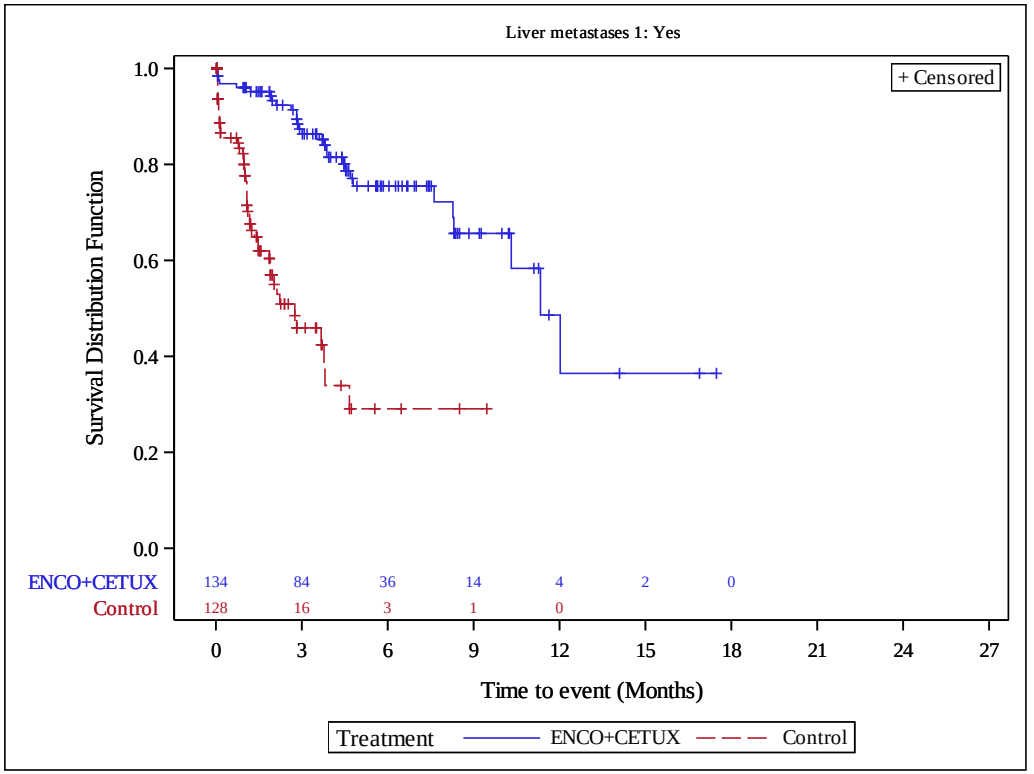
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



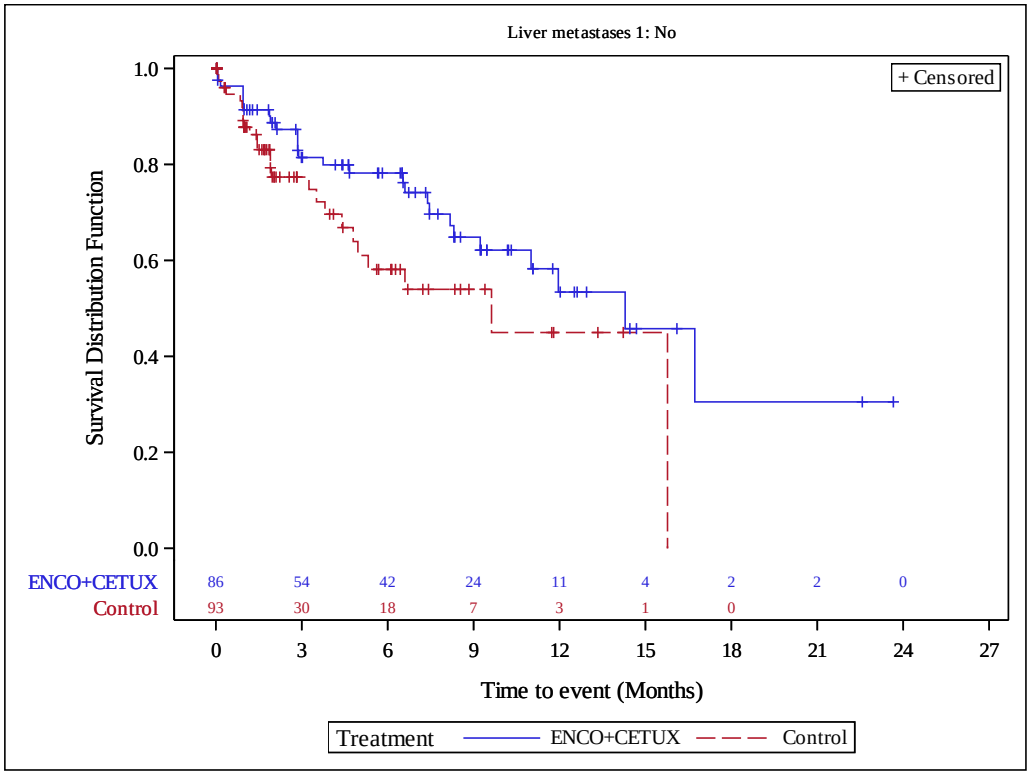
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Appetite loss Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

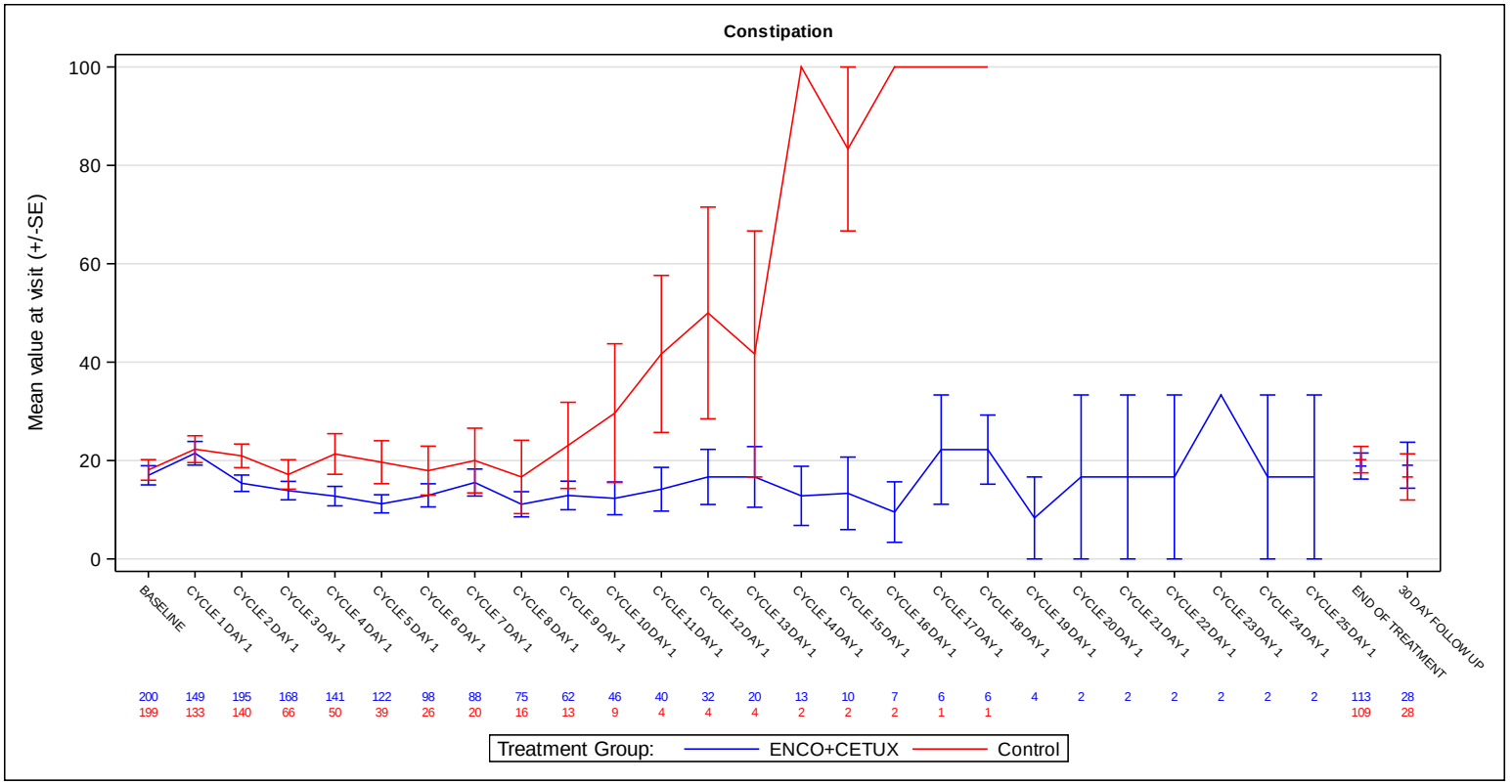
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Constipation Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Constipation	BASELINE	200	17.00 (27.55)			199	18.09 (29.53)		
	CYCLE 1 DAY 1	149	21.48 (29.27)	131	4.83 (23.79)	133	22.31 (31.44)	120	1.39 (22.20)
	CYCLE 2 DAY 1	195	15.38 (23.26)	177	-2.26 (23.46)	140	20.95 (28.37)	131	5.09 (28.79)
	CYCLE 3 DAY 1	168	13.89 (24.31)	155	-3.44 (29.47)	66	17.17 (24.28)	60	2.78 (22.37)
	CYCLE 4 DAY 1	141	12.77 (23.46)	130	-3.08 (27.67)	50	21.33 (29.17)	47	7.80 (33.49)
	CYCLE 5 DAY 1	122	11.20 (20.38)	112	-2.98 (23.49)	39	19.66 (27.27)	35	5.71 (24.90)
	CYCLE 6 DAY 1	98	12.93 (23.27)	90	-0.37 (20.29)	26	17.95 (25.35)	22	1.52 (39.14)
	CYCLE 7 DAY 1	88	15.53 (25.75)	81	1.65 (24.10)	20	20.00 (29.42)	17	-1.96 (27.56)
	CYCLE 8 DAY 1	75	11.11 (22.15)	71	-2.35 (20.57)	16	16.67 (29.81)	13	0.00 (23.57)
	CYCLE 9 DAY 1	62	12.90 (22.87)	59	1.13 (24.73)	13	23.08 (31.58)	10	0.00 (22.22)
	CYCLE 10 DAY 1	46	12.32 (22.62)	45	0.74 (21.89)	9	29.63 (42.31)	8	4.17 (27.82)
	CYCLE 11 DAY 1	40	14.17 (28.13)	40	2.50 (19.08)	4	41.67 (31.91)	4	-0.00 (27.22)
	CYCLE 12 DAY 1	32	16.67 (31.68)	32	5.21 (19.14)	4	50.00 (43.03)	4	8.33 (16.67)
	CYCLE 13 DAY 1	20	16.67 (27.57)	20	1.67 (17.01)	4	41.67 (50.00)	4	0.00 (27.22)
	CYCLE 14 DAY 1	13	12.82 (21.68)	13	-5.13 (22.96)	2	100.00 (0.00)	2	33.33 (47.14)
	CYCLE 15 DAY 1	10	13.33 (23.31)	10	0.00 (15.71)	2	83.33 (23.57)	2	16.67 (23.57)
	CYCLE 16 DAY 1	7	9.52 (16.27)	7	-9.52 (16.27)	2	100.00 (0.00)	2	33.33 (47.14)
	CYCLE 17 DAY 1	6	22.22 (27.22)	6	0.00 (21.08)	1	100.00 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	22.22 (17.21)	6	0.00 (29.81)	1	100.00 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	8.33 (16.67)	4	0.00 (27.22)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	33.33 (0.00)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	18.88 (28.13)	105	4.44 (25.76)	109	20.18 (27.97)	101	4.29 (33.22)
	30 DAY FOLLOW UP	28	19.05 (24.73)	25	8.00 (33.72)	28	16.67 (24.85)	27	1.23 (26.92)
	BASELINE MMRM*	190	17.02 (27.38)			166	18.47 (29.01)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Constipation Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Constipation Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Constipation	CYCLE 1 DAY 1		-0.47 (-2.92, 1.97)		4.12 (1.19, 7.05)	-4.59 (-8.41, -0.78)	0.0184		
	CYCLE 2 DAY 1		-0.84 (-3.18, 1.50)		4.02 (1.28, 6.75)	-4.85 (-8.45, -1.26)	0.0083		
	CYCLE 3 DAY 1		-1.21 (-3.51, 1.09)		3.91 (1.12, 6.70)	-5.11 (-8.73, -1.50)	0.0057		
	CYCLE 4 DAY 1		-1.58 (-3.90, 0.75)		3.80 (0.71, 6.88)	-5.37 (-9.24, -1.51)	0.0065		
	CYCLE 5 DAY 1		-1.94 (-4.36, 0.48)		3.69 (0.13, 7.25)	-5.63 (-9.94, -1.33)	0.0105		
	CYCLE 6 DAY 1		-2.31 (-4.88, 0.26)		3.58 (-0.58, 7.74)	-5.89 (-10.78, -1.00)	0.0184		
	CYCLE 7 DAY 1		-2.68 (-5.45, 0.09)		3.47 (-1.36, 8.31)	-6.15 (-11.72, -0.58)	0.0307		
	CYCLE 8 DAY 1		-3.05 (-6.06, -0.03)		3.36 (-2.20, 8.93)	-6.41 (-12.73, -0.09)	0.0469		
	CYCLE 9 DAY 1		-3.41 (-6.70, -0.13)		3.26 (-3.06, 9.57)	-6.67 (-13.79, 0.45)	0.0659		
	CYCLE 10 DAY 1		-3.78 (-7.37, -0.20)		3.15 (-3.94, 10.24)	-6.93 (-14.87, 1.01)	0.0866		
	CYCLE 11 DAY 1		-4.15 (-8.05, -0.25)		3.04 (-4.84, 10.92)	-7.19 (-15.98, 1.60)	0.1079		
	CYCLE 12 DAY 1		-4.52 (-8.75, -0.29)		2.93 (-5.76, 11.62)	-7.45 (-17.11, 2.21)	0.1291		
	CYCLE 13 DAY 1		-4.89 (-9.46, -0.32)		2.82 (-6.67, 12.32)	-7.71 (-18.25, 2.83)	0.1497		
	CYCLE 14 DAY 1		-5.25 (-10.17, -0.34)		2.71 (-7.60, 13.03)	-7.97 (-19.39, 3.46)	0.1694		
	CYCLE 15 DAY 1		-5.62 (-10.90, -0.35)		2.61 (-8.53, 13.74)	-8.23 (-20.55, 4.09)	0.1880		
	CYCLE 16 DAY 1		-5.99 (-11.63, -0.35)		2.50 (-9.46, 14.46)	-8.49 (-21.71, 4.73)	0.2055		
	CYCLE 17 DAY 1		-6.36 (-12.36, -0.35)		2.39 (-10.40, 15.18)	-8.75 (-22.87, 5.38)	0.2219		
	CYCLE 18 DAY 1		-6.73 (-13.10, -0.35)		2.28 (-11.34, 15.90)	-9.01 (-24.04, 6.03)	0.2372		
	CYCLE 19 DAY 1		-7.09 (-13.85, -0.34)		2.17 (-12.28, 16.63)	-9.27 (-25.22, 6.68)	0.2515		
	CYCLE 20 DAY 1		-7.46 (-14.59, -0.33)		2.06 (-13.23, 17.35)	-9.53 (-26.39, 7.34)	0.2648		
	CYCLE 21 DAY 1		-7.83 (-15.34, -0.32)		1.96 (-14.17, 18.08)	-9.79 (-27.57, 8.00)	0.2773		
	CYCLE 22 DAY 1		-8.20 (-16.09, -0.31)		1.85 (-15.12, 18.81)	-10.05 (-28.75, 8.66)	0.2889		
	CYCLE 23 DAY 1		-8.57 (-16.84, -0.29)		1.74 (-16.06, 19.54)	-10.30 (-29.93, 9.32)	0.2997		
	CYCLE 24 DAY 1		-8.93 (-17.59, -0.27)		1.63 (-17.01, 20.27)	-10.56 (-31.11, 9.98)	0.3098		
	CYCLE 25 DAY 1		-9.30 (-18.35, -0.26)		1.52 (-17.96, 21.00)	-10.82 (-32.30, 10.65)	0.3193		
	CYCLE 26 DAY 1		-9.67 (-19.10, -0.24)		1.41 (-18.91, 21.74)	-11.08 (-33.48, 11.31)	0.3282		
	CYCLE 27 DAY 1		-10.04 (-19.86, -0.22)		1.31 (-19.86, 22.47)	-11.34 (-34.67, 11.98)	0.3366		
	OVERALL	190	-1.56 (-4.00, 0.88)	166	4.12 (0.46, 7.78)	-5.68 (-10.08, -1.28)	0.0117	-0.28 (-0.48, -0.07)	0.0098

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	34/ 220 (15.5)		44/ 221 (19.9)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (14.5, NE)		NE (6.1, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.37 (0.23 , 0.60)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.38 (0.24 , 0.61)	
log-rank p-value		<.0001	

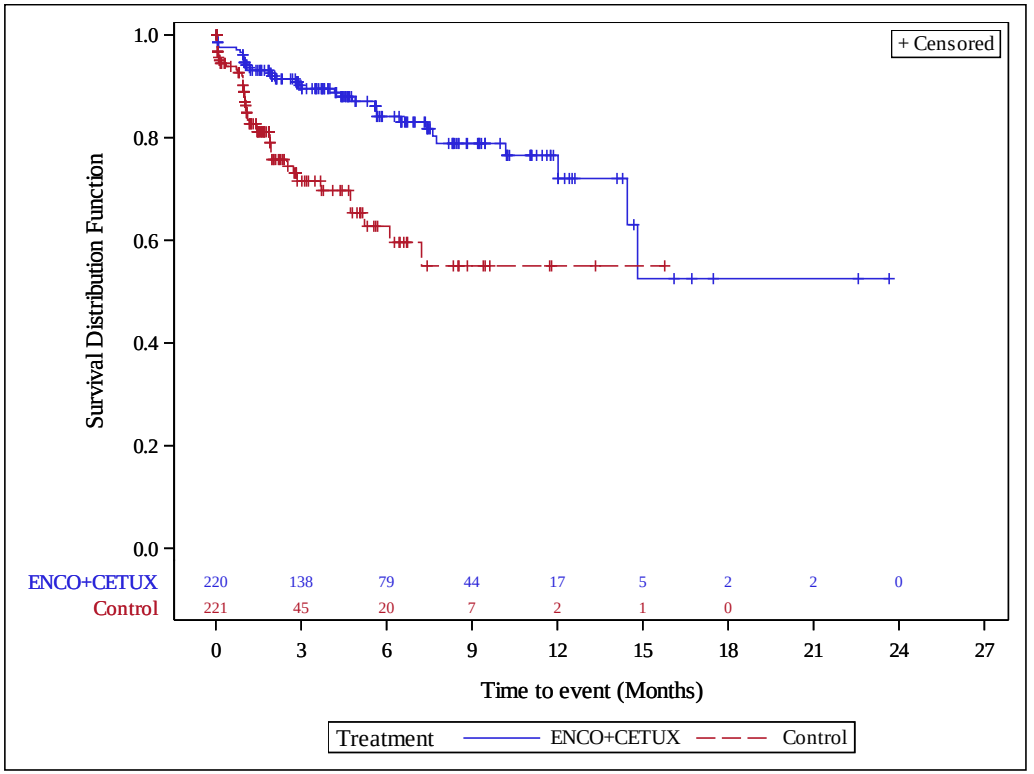
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.6873
0	17/ 113 (15.0)	14.8 (14.5, NE)	21/ 112 (18.8)	NE (5.2, NE)	0.30 (0.15 , 0.60)	0.0004	
1	17/ 107 (15.9)	NE (NE , NE)	23/ 109 (21.1)	NE (4.7, NE)	0.45 (0.24 , 0.85)	0.0114	
Prior Use of Irinotecan							0.3272
Yes	17/ 113 (15.0)	14.8 (14.5, NE)	27/ 112 (24.1)	6.1 (2.9, NE)	0.28 (0.15 , 0.54)	<.0001	
No	17/ 107 (15.9)	NE (NE , NE)	17/ 109 (15.6)	NE (NE , NE)	0.49 (0.24 , 0.98)	0.0387	
Cetuximab Source							0.3226
US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1.86 (0.19 , 17.85)	0.5819	
EU-approved	31/ 192 (16.1)	NE (14.5, NE)	43/ 192 (22.4)	NE (5.2, NE)	0.35 (0.22 , 0.57)	<.0001	
Region							0.1387
North America	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1.78 (0.19 , 17.12)	0.6080	
Europe	27/ 144 (18.8)	14.8 (12.0, NE)	27/ 125 (21.6)	NE (6.1, NE)	0.42 (0.24 , 0.74)	0.0021	
Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	16/ 67 (23.9)	5.2 (3.7, NE)	0.16 (0.05 , 0.51)	0.0004	
Number of Prior Regimens							0.5766
1	23/ 146 (15.8)	NE (14.5, NE)	28/ 145 (19.3)	NE (5.2, NE)	0.41 (0.23 , 0.73)	0.0017	
2+	11/ 74 (14.9)	14.8 (NE , NE)	16/ 76 (21.1)	6.1 (2.9, NE)	0.28 (0.12 , 0.65)	0.0016	
Race							0.0114
Caucasian	33/ 183 (18.0)	14.8 (14.5, NE)	26/ 172 (15.1)	NE (7.2, NE)	0.56 (0.33 , 0.96)	0.0332	
Non-Caucasian	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	15/ 42 (35.7)	3.7 (1.1, NE)	0.04 (0.01 , 0.34)	<.0001	
Age <65 years vs. >=65 years							0.0166
<65 years	16/ 137 (11.7)	NE (14.5, NE)	35/ 149 (23.5)	7.2 (4.7, NE)	0.24 (0.13 , 0.44)	<.0001	
>=65 years	18/ 83 (21.7)	14.8 (12.0, NE)	9/ 72 (12.5)	NE (NE , NE)	0.83 (0.36 , 1.91)	0.6667	
Gender							0.7683
Male	17/ 114 (14.9)	14.8 (12.0, NE)	18/ 94 (19.1)	NE (6.1, NE)	0.43 (0.22 , 0.86)	0.0134	
Female	17/ 106 (16.0)	NE (NE , NE)	26/ 127 (20.5)	NE (3.7, NE)	0.35 (0.18 , 0.65)	0.0007	
Number of organs involved at baseline							0.6501
<=2	18/ 117 (15.4)	NE (14.5, NE)	22/ 123 (17.9)	NE (4.7, NE)	0.37 (0.19 , 0.71)	0.0020	
>=3	16/ 103 (15.5)	NE (10.2, NE)	22/ 98 (22.4)	NE (4.7, NE)	0.40 (0.21 , 0.78)	0.0053	
Baseline CEA							0.7193
>ULN	26/ 153 (17.0)	NE (12.0, NE)	39/ 178 (21.9)	NE (4.7, NE)	0.37 (0.22 , 0.63)	0.0001	
<=ULN	8/ 67 (11.9)	NE (14.5, NE)	5/ 42 (11.9)	NE (7.2, NE)	0.42 (0.12 , 1.43)	0.1546	
Baseline CRP							0.2198
>ULN	15/ 79 (19.0)	7.8 (5.7, NE)	19/ 90 (21.1)	NE (3.7, NE)	0.57 (0.29 , 1.13)	0.1038	
<=ULN	19/ 139 (13.7)	NE (14.5, NE)	24/ 126 (19.0)	NE (6.1, NE)	0.32 (0.17 , 0.59)	0.0002	
Removal status of primary tumor							0.4370
Complete resection	18/ 123 (14.6)	NE (14.5, NE)	26/ 122 (21.3)	NE (5.2, NE)	0.32 (0.17 , 0.60)	0.0002	
No resection/Partial resection	16/ 97 (16.5)	14.8 (14.8, NE)	18/ 99 (18.2)	7.2 (4.7, NE)	0.44 (0.22 , 0.90)	0.0204	
Side of tumor							0.8849
Left	10/ 83 (12.0)	NE (14.5, NE)	11/ 68 (16.2)	7.2 (5.2, NE)	0.34 (0.14 , 0.83)	0.0141	
Right	19/ 110 (17.3)	14.8 (12.0, NE)	25/ 119 (21.0)	NE (6.1, NE)	0.40 (0.21 , 0.75)	0.0031	
Both	2/ 11 (18.2)	NE (2.0, NE)	6/ 22 (27.3)	4.7 (1.1, NE)	0.30 (0.06 , 1.53)	0.1269	
Liver metastases 1							0.1959
Yes	20/ 134 (14.9)	14.8 (14.8, NE)	29/ 128 (22.7)	4.7 (2.9, NE)	0.28 (0.15 , 0.52)	<.0001	
No	14/ 86 (16.3)	NE (14.5, NE)	15/ 93 (16.1)	NE (7.2, NE)	0.49 (0.23 , 1.03)	0.0565	

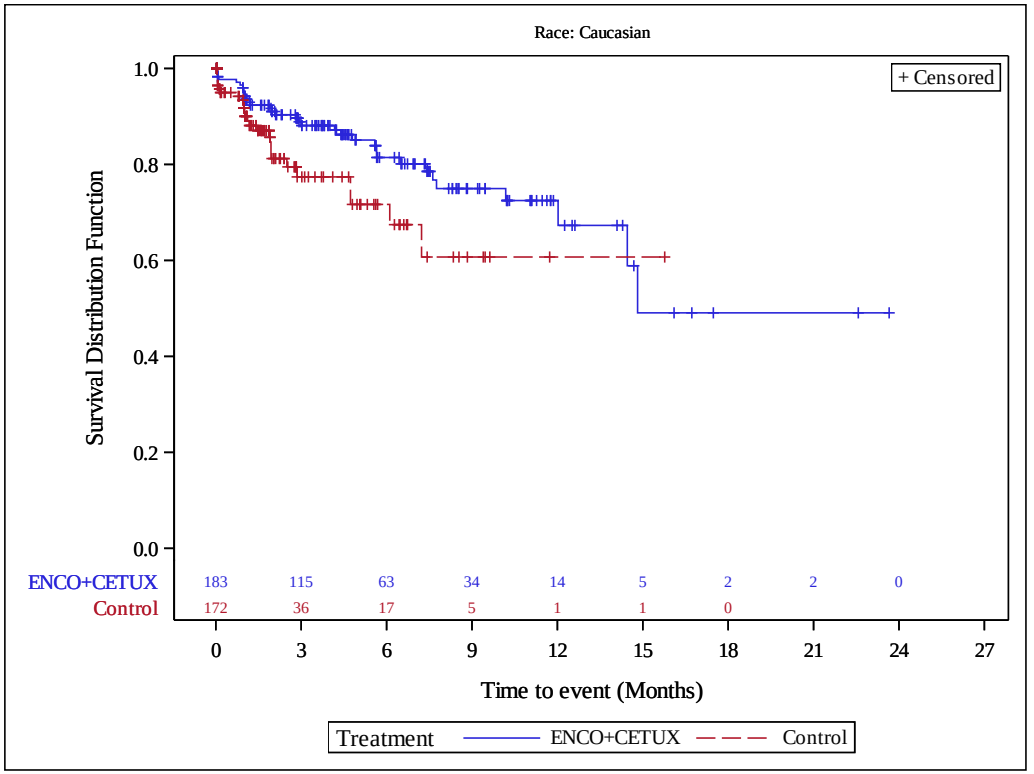
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



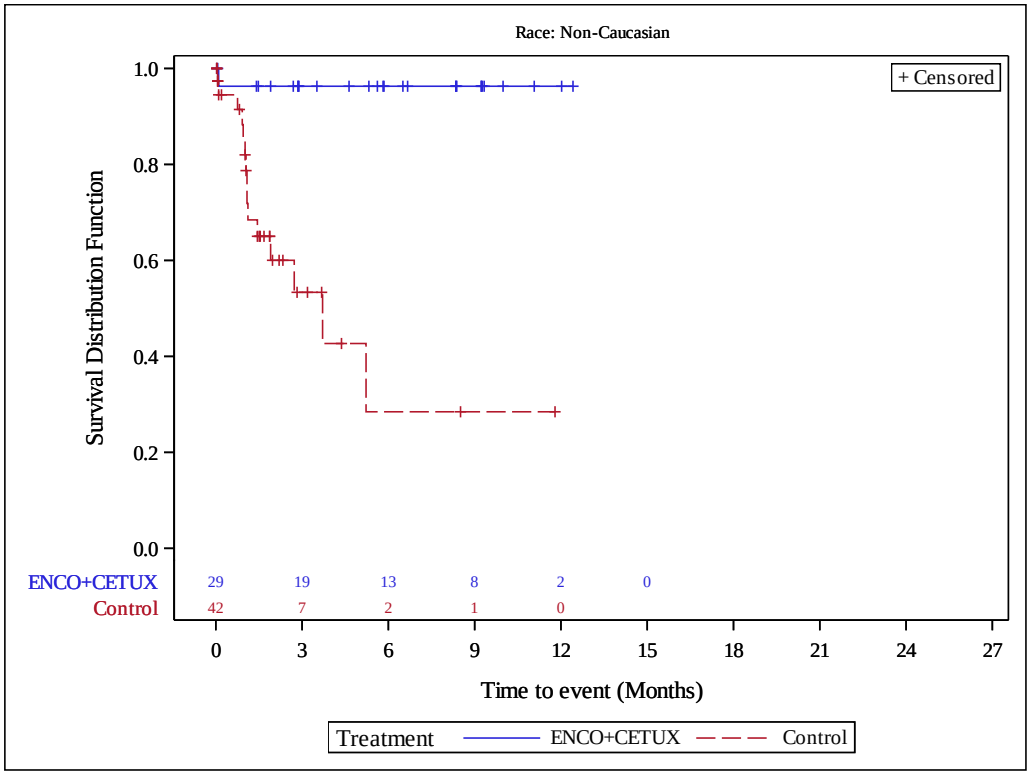
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



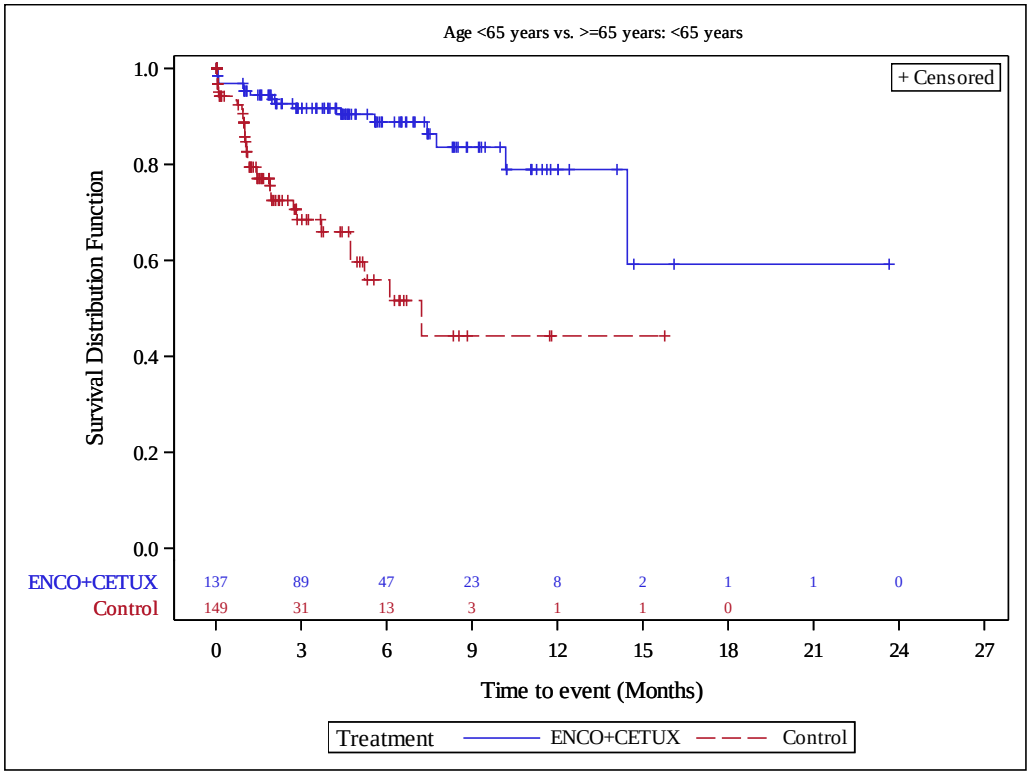
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



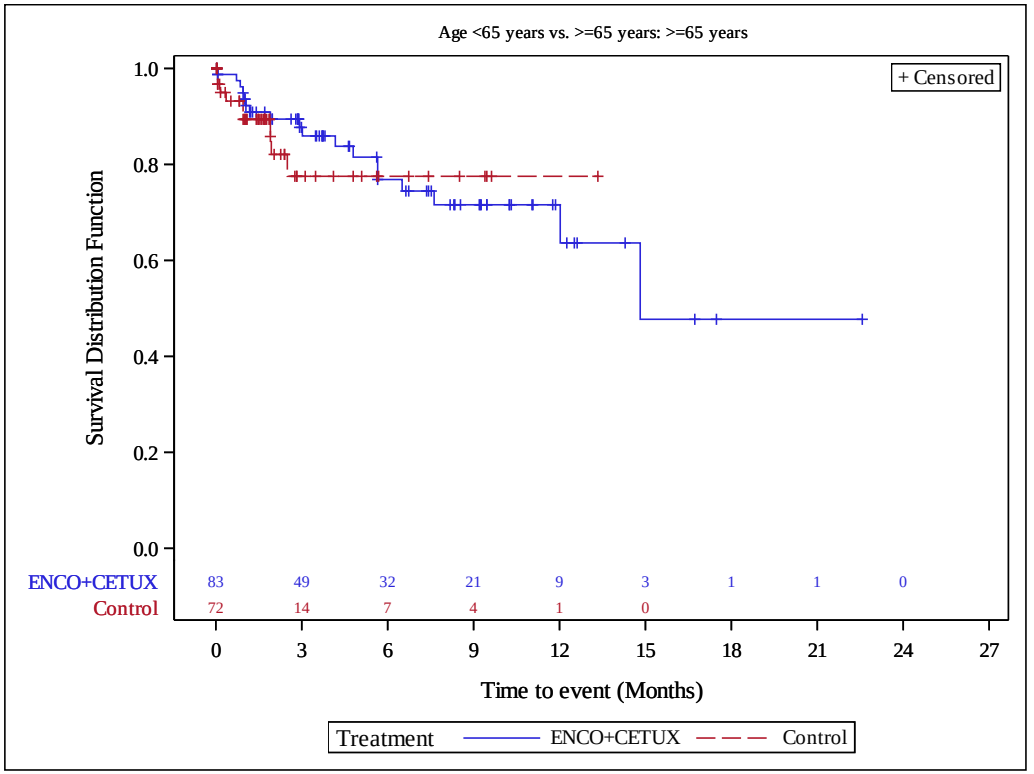
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Constipation Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

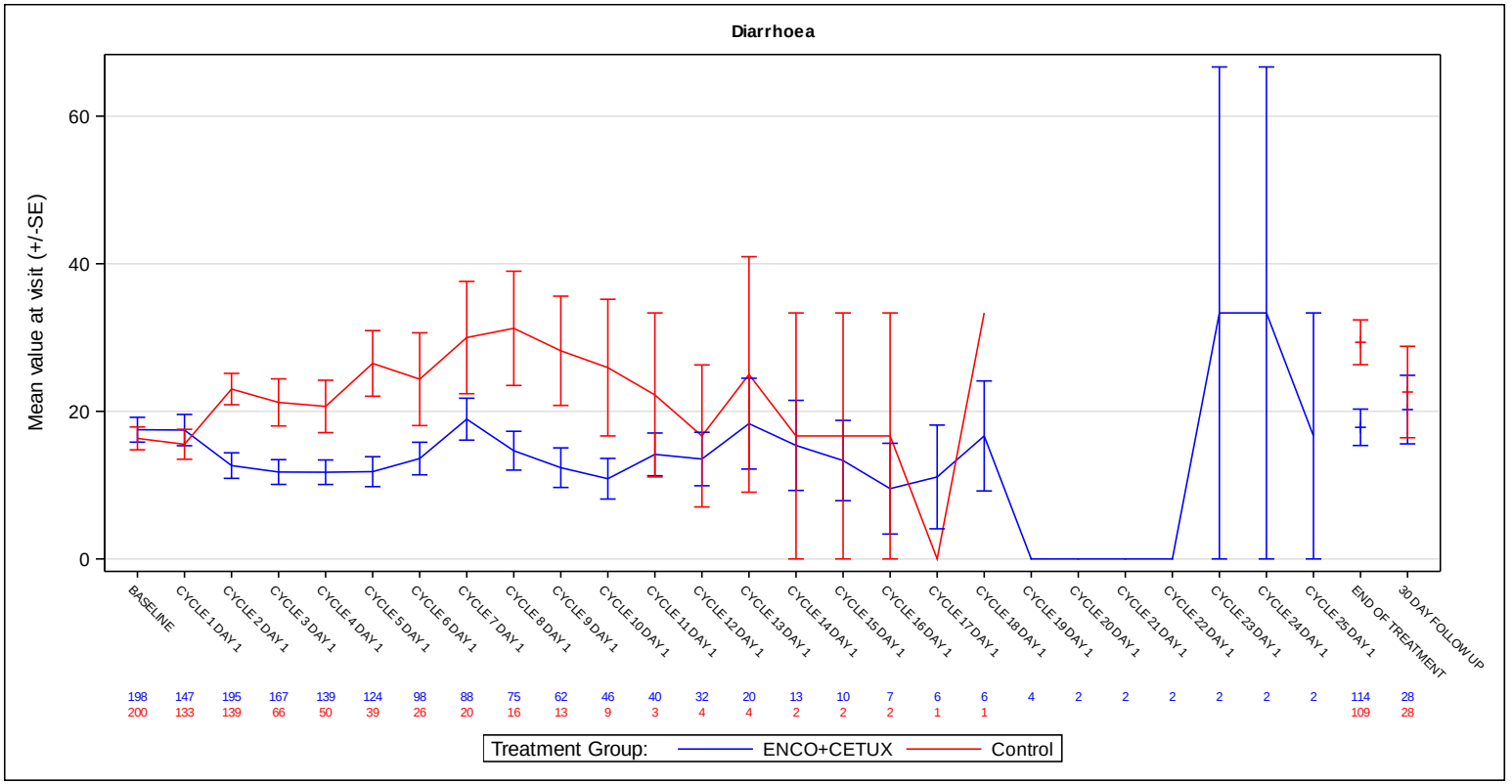
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Diarrhoea	BASELINE	198	17.51 (23.67)			200	16.33 (21.91)		
	CYCLE 1 DAY 1	147	17.46 (25.68)	128	-1.82 (21.46)	133	15.54 (23.41)	121	-0.55 (22.35)
	CYCLE 2 DAY 1	195	12.65 (24.16)	176	-5.11 (25.56)	139	23.02 (25.01)	130	8.46 (27.94)
	CYCLE 3 DAY 1	167	11.78 (21.67)	154	-5.84 (21.60)	66	21.21 (25.91)	60	6.11 (25.67)
	CYCLE 4 DAY 1	139	11.75 (19.60)	127	-8.14 (24.39)	50	20.67 (25.10)	47	3.55 (28.85)
	CYCLE 5 DAY 1	124	11.83 (22.57)	112	-7.44 (28.20)	39	26.50 (27.76)	35	6.67 (31.10)
	CYCLE 6 DAY 1	98	13.61 (21.85)	88	-6.06 (28.83)	26	24.36 (32.05)	22	6.06 (28.43)
	CYCLE 7 DAY 1	88	18.94 (26.65)	79	-1.27 (32.66)	20	30.00 (34.03)	17	9.80 (25.72)
	CYCLE 8 DAY 1	75	14.67 (22.75)	70	-6.67 (27.57)	16	31.25 (30.96)	13	15.38 (25.88)
	CYCLE 9 DAY 1	62	12.37 (21.11)	59	-6.21 (28.01)	13	28.21 (26.69)	10	10.00 (27.44)
	CYCLE 10 DAY 1	46	10.87 (18.66)	45	-7.41 (27.42)	9	25.93 (27.78)	8	4.17 (27.82)
	CYCLE 11 DAY 1	40	14.17 (18.32)	40	-2.50 (26.57)	3	22.22 (19.25)	3	0.00 (33.33)
	CYCLE 12 DAY 1	32	13.54 (20.49)	32	-4.17 (29.02)	4	16.67 (19.25)	4	-8.33 (31.91)
	CYCLE 13 DAY 1	20	18.33 (27.52)	20	-1.67 (33.29)	4	25.00 (31.91)	4	0.00 (47.14)
	CYCLE 14 DAY 1	13	15.38 (22.01)	13	0.00 (23.57)	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)
	CYCLE 15 DAY 1	10	13.33 (17.21)	10	-3.33 (18.92)	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)
	CYCLE 16 DAY 1	7	9.52 (16.27)	7	0.00 (19.25)	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)
	CYCLE 17 DAY 1	6	11.11 (17.21)	6	0.00 (21.08)	1	0.00 (-)	1	-33.33 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	16.67 (18.26)	6	5.56 (13.61)	1	33.33 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	0.00 (0.00)	4	-8.33 (16.67)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	0.00 (0.00)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	33.33 (47.14)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	33.33 (47.14)	2	16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	0.00 (0.00)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	114	17.84 (26.30)	106	2.20 (29.55)	109	29.36 (31.66)	101	13.86 (30.65)
	30 DAY FOLLOW UP	28	20.24 (24.58)	25	5.33 (24.87)	28	22.62 (32.78)	27	8.64 (30.09)
	BASELINE MMRM*	189	17.64 (23.95)			167	15.97 (21.28)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Diarrhoea	CYCLE 1 DAY 1		-4.52 (-7.05, -1.99)		1.83 (-1.16, 4.81)	-6.35 (-10.26, -2.43)	0.0016		
	CYCLE 2 DAY 1		-4.57 (-6.89, -2.26)		3.27 (0.62, 5.92)	-7.84 (-11.36, -4.32)	<.0001		
	CYCLE 3 DAY 1		-4.63 (-6.88, -2.37)		4.71 (1.91, 7.51)	-9.34 (-12.94, -5.74)	<.0001		
	CYCLE 4 DAY 1		-4.68 (-7.05, -2.31)		6.15 (2.78, 9.53)	-10.83 (-14.96, -6.71)	<.0001		
	CYCLE 5 DAY 1		-4.73 (-7.36, -2.11)		7.60 (3.38, 11.81)	-12.33 (-17.30, -7.37)	<.0001		
	CYCLE 6 DAY 1		-4.79 (-7.79, -1.79)		9.04 (3.86, 14.22)	-13.83 (-19.81, -7.84)	<.0001		
	CYCLE 7 DAY 1		-4.84 (-8.29, -1.40)		10.48 (4.27, 16.69)	-15.32 (-22.43, -8.22)	<.0001		
	CYCLE 8 DAY 1		-4.90 (-8.84, -0.96)		11.92 (4.63, 19.21)	-16.82 (-25.11, -8.53)	<.0001		
	CYCLE 9 DAY 1		-4.95 (-9.42, -0.48)		13.36 (4.97, 21.76)	-18.31 (-27.82, -8.81)	0.0002		
	CYCLE 10 DAY 1		-5.01 (-10.03, 0.02)		14.80 (5.29, 24.32)	-19.81 (-30.57, -9.05)	0.0004		
	CYCLE 11 DAY 1		-5.06 (-10.65, 0.53)		16.25 (5.60, 26.89)	-21.31 (-33.33, -9.29)	0.0006		
	CYCLE 12 DAY 1		-5.11 (-11.28, 1.06)		17.69 (5.91, 29.47)	-22.80 (-36.10, -9.51)	0.0009		
	CYCLE 13 DAY 1		-5.17 (-11.93, 1.59)		19.13 (6.21, 32.05)	-24.30 (-38.88, -9.72)	0.0013		
	CYCLE 14 DAY 1		-5.22 (-12.58, 2.13)		20.57 (6.50, 34.64)	-25.79 (-41.67, -9.92)	0.0016		
	CYCLE 15 DAY 1		-5.28 (-13.23, 2.67)		22.01 (6.79, 37.23)	-27.29 (-44.46,-10.12)	0.0021		
	CYCLE 16 DAY 1		-5.33 (-13.89, 3.22)		23.45 (7.08, 39.83)	-28.79 (-47.26,-10.31)	0.0025		
	CYCLE 17 DAY 1		-5.39 (-14.55, 3.78)		24.90 (7.36, 42.43)	-30.28 (-50.06,-10.50)	0.0030		
	CYCLE 18 DAY 1		-5.44 (-15.21, 4.33)		26.34 (7.65, 45.03)	-31.78 (-52.86,-10.69)	0.0034		
	CYCLE 19 DAY 1		-5.49 (-15.88, 4.89)		27.78 (7.93, 47.63)	-33.27 (-55.67,-10.88)	0.0039		
	CYCLE 20 DAY 1		-5.55 (-16.54, 5.45)		29.22 (8.21, 50.23)	-34.77 (-58.48,-11.06)	0.0044		
	CYCLE 21 DAY 1		-5.60 (-17.21, 6.01)		30.66 (8.49, 52.83)	-36.27 (-61.29,-11.24)	0.0048		
	CYCLE 22 DAY 1		-5.66 (-17.88, 6.57)		32.10 (8.77, 55.44)	-37.76 (-64.10,-11.43)	0.0053		
	CYCLE 23 DAY 1		-5.71 (-18.55, 7.13)		33.55 (9.05, 58.04)	-39.26 (-66.91,-11.60)	0.0057		
	CYCLE 24 DAY 1		-5.77 (-19.23, 7.70)		34.99 (9.33, 60.65)	-40.75 (-69.72,-11.78)	0.0062		
	CYCLE 25 DAY 1		-5.82 (-19.90, 8.26)		36.43 (9.61, 63.25)	-42.25 (-72.54,-11.96)	0.0066		
	CYCLE 26 DAY 1		-5.87 (-20.57, 8.83)		37.87 (9.88, 65.86)	-43.75 (-75.35,-12.14)	0.0070		
	CYCLE 27 DAY 1		-5.93 (-21.25, 9.39)		39.31 (10.16, 68.47)	-45.24 (-78.17,-12.32)	0.0074		
	OVERALL	189	-5.24 (-7.93, -2.55)	167	7.37 (2.99, 11.76)	-12.61 (-17.75, -7.47)	<.0001	-0.53 (-0.74, -0.31)	<.0001

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)		Control (N=221)
Incidence n/N (%)	33/ 220 (15.0)		59/ 221 (26.7)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (16.1, NE)		6.6 (4.0, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.23 (0.15 , 0.36)	
log-rank p-value		<.0001	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)		0.22 (0.14 , 0.35)	
log-rank p-value		<.0001	

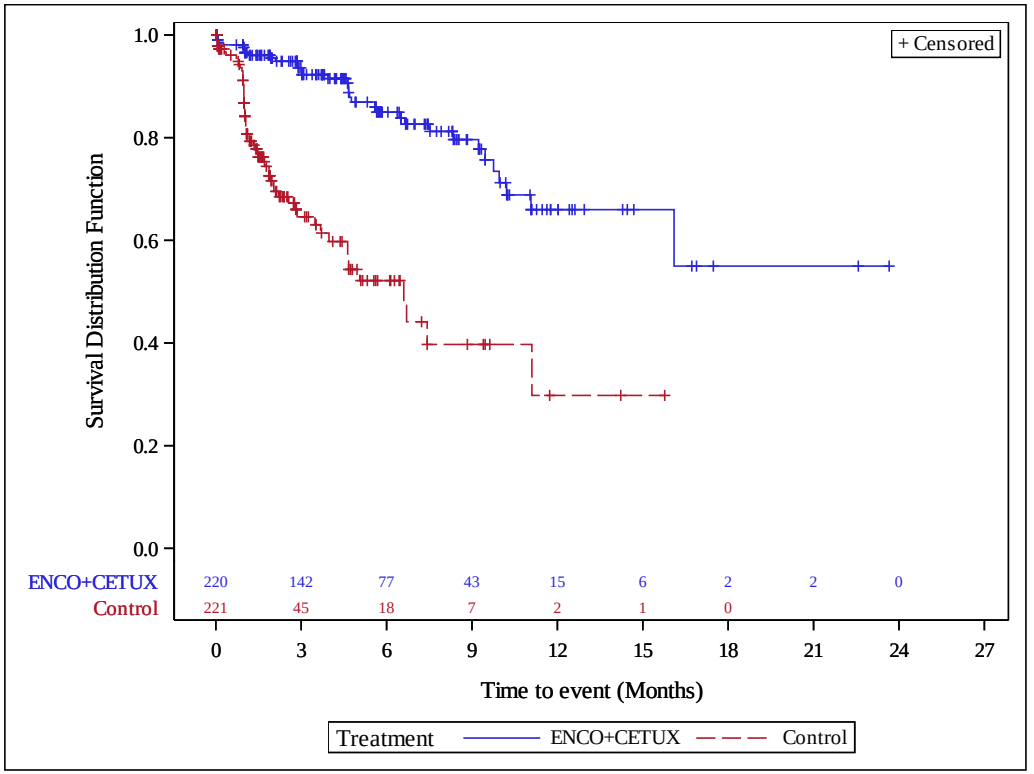
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.7990
0	16/ 113 (14.2)	NE (16.1, NE)	23/ 112 (20.5)	7.4 (4.7, NE)	0.21 (0.11 , 0.42)	<.0001	
1	17/ 107 (15.9)	NE (9.5, NE)	36/ 109 (33.0)	4.0 (1.9, NE)	0.24 (0.13 , 0.44)	<.0001	
Prior Use of Irinotecan							0.2374
Yes	12/ 113 (10.6)	16.1 (10.0, NE)	30/ 112 (26.8)	7.4 (2.8, NE)	0.17 (0.08 , 0.35)	<.0001	
No	21/ 107 (19.6)	NE (11.1, NE)	29/ 109 (26.6)	5.1 (3.5, NE)	0.28 (0.16 , 0.50)	<.0001	
Cetuximab Source							0.1400
US-licensed	7/ 28 (25.0)	9.8 (4.8, NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.0, NE)	0.39 (0.10 , 1.61)	0.1845	
EU-approved	26/ 192 (13.5)	NE (16.1, NE)	55/ 192 (28.6)	6.6 (4.0, 11.1)	0.20 (0.12 , 0.33)	<.0001	
Region							0.2650
North America	7/ 29 (24.1)	9.8 (4.8, NE)	4/ 29 (13.8)	NE (1.0, NE)	0.38 (0.09 , 1.55)	0.1658	
Europe	21/ 144 (14.6)	NE (16.1, NE)	37/ 125 (29.6)	6.6 (3.5, NE)	0.22 (0.12 , 0.38)	<.0001	
Rest of World	5/ 47 (10.6)	NE (11.1, NE)	18/ 67 (26.9)	4.6 (2.8, NE)	0.15 (0.05 , 0.41)	<.0001	
Number of Prior Regimens							0.9744
1	22/ 146 (15.1)	NE (16.1, NE)	39/ 145 (26.9)	6.6 (4.0, NE)	0.23 (0.13 , 0.40)	<.0001	
2+	11/ 74 (14.9)	NE (9.8, NE)	20/ 76 (26.3)	7.4 (1.9, NE)	0.24 (0.11 , 0.52)	<.0001	
Race							0.0425
Caucasian	29/ 183 (15.8)	NE (11.1, NE)	39/ 172 (22.7)	6.7 (4.7, NE)	0.27 (0.16 , 0.45)	<.0001	
Non-Caucasian	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	17/ 42 (40.5)	3.7 (1.1, 4.6)	0.06 (0.01 , 0.29)	<.0001	
Age <65 years vs. >=65 years							0.6027
<65 years	19/ 137 (13.9)	16.1 (16.1, NE)	35/ 149 (23.5)	6.6 (4.0, NE)	0.23 (0.13 , 0.42)	<.0001	
>=65 years	14/ 83 (16.9)	NE (10.0, NE)	24/ 72 (33.3)	4.7 (1.9, 11.1)	0.21 (0.11 , 0.42)	<.0001	
Gender							0.6368
Male	16/ 114 (14.0)	NE (16.1, NE)	27/ 94 (28.7)	6.6 (3.7, NE)	0.22 (0.12 , 0.43)	<.0001	
Female	17/ 106 (16.0)	NE (10.0, NE)	32/ 127 (25.2)	6.7 (3.5, NE)	0.24 (0.13 , 0.45)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.5781
<=2	16/ 117 (13.7)	NE (16.1, NE)	26/ 123 (21.1)	NE (2.9, NE)	0.22 (0.11 , 0.42)	<.0001	
>=3	17/ 103 (16.5)	NE (10.2, NE)	33/ 98 (33.7)	6.6 (3.7, 11.1)	0.26 (0.15 , 0.48)	<.0001	
Baseline CEA							0.3884
>ULN	23/ 153 (15.0)	16.1 (10.0, NE)	44/ 178 (24.7)	6.7 (3.5, NE)	0.26 (0.15 , 0.43)	<.0001	
<=ULN	10/ 67 (14.9)	NE (NE , NE)	15/ 42 (35.7)	4.7 (2.2, NE)	0.19 (0.08 , 0.45)	<.0001	
Baseline CRP							0.1943
>ULN	12/ 79 (15.2)	9.2 (5.6, NE)	22/ 90 (24.4)	5.1 (2.8, NE)	0.34 (0.16 , 0.69)	0.0018	
<=ULN	20/ 139 (14.4)	NE (16.1, NE)	34/ 126 (27.0)	7.4 (4.6, NE)	0.20 (0.11 , 0.37)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.4104
Complete resection	20/ 123 (16.3)	16.1 (11.1, NE)	37/ 122 (30.3)	7.4 (2.2, NE)	0.19 (0.11 , 0.35)	<.0001	
No resection/Partial resection	13/ 97 (13.4)	NE (9.8, NE)	22/ 99 (22.2)	6.6 (3.7, NE)	0.29 (0.15 , 0.59)	0.0003	
Side of tumor							0.9189
Left	11/ 83 (13.3)	NE (10.2, NE)	16/ 68 (23.5)	5.1 (2.6, NE)	0.21 (0.10 , 0.48)	<.0001	
Right	18/ 110 (16.4)	16.1 (10.0, NE)	34/ 119 (28.6)	6.6 (4.6, 11.1)	0.24 (0.13 , 0.43)	<.0001	
Both	1/ 11 (9.1)	NE (1.1, NE)	5/ 22 (22.7)	NE (1.1, NE)	0.20 (0.02 , 1.70)	0.1002	
Liver metastases 1							0.0888
Yes	16/ 134 (11.9)	NE (10.2, NE)	34/ 128 (26.6)	4.6 (2.9, NE)	0.13 (0.07 , 0.25)	<.0001	
No	17/ 86 (19.8)	NE (11.1, NE)	25/ 93 (26.9)	7.4 (4.6, NE)	0.33 (0.17 , 0.64)	0.0005	

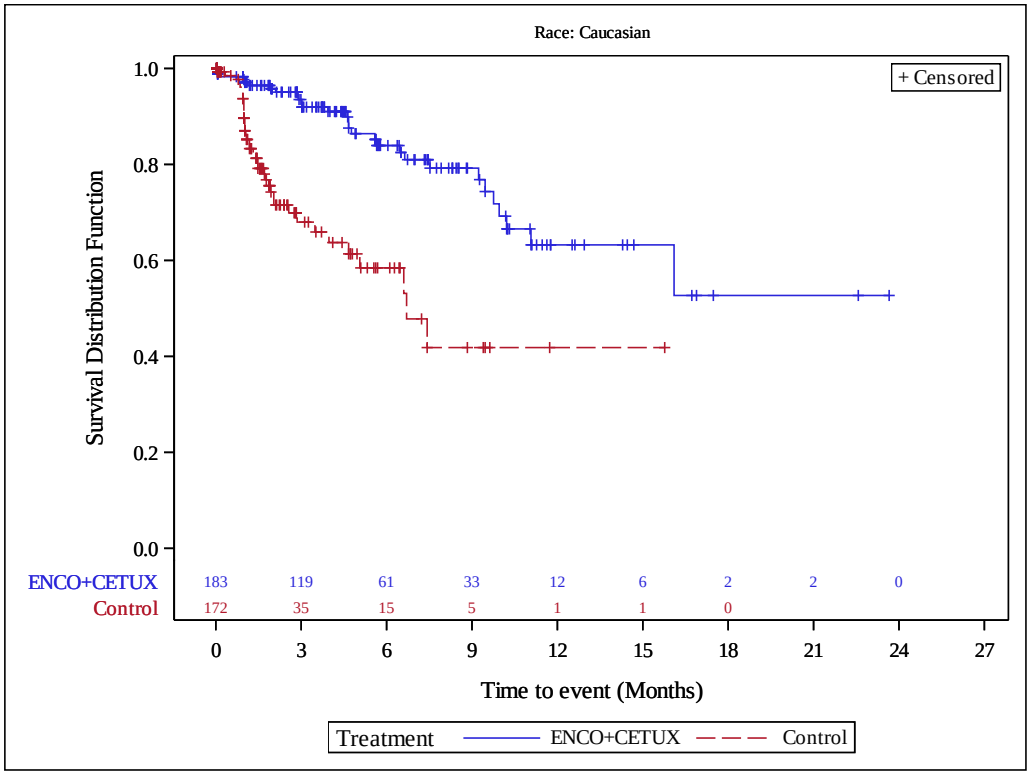
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



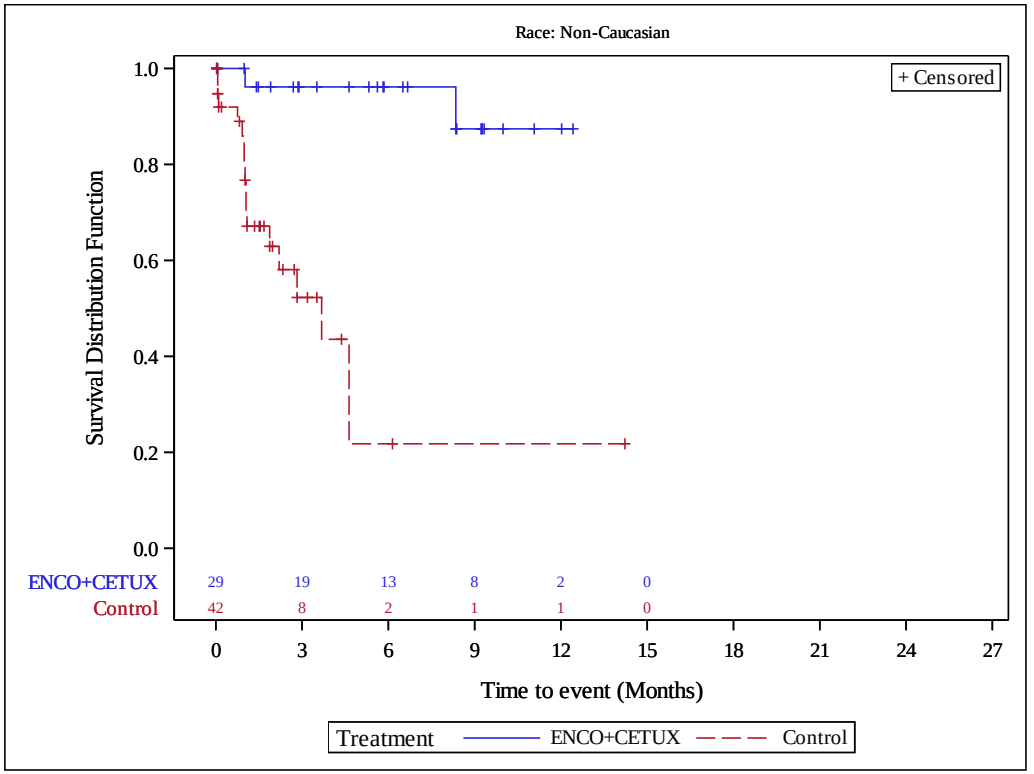
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Diarrhoea Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

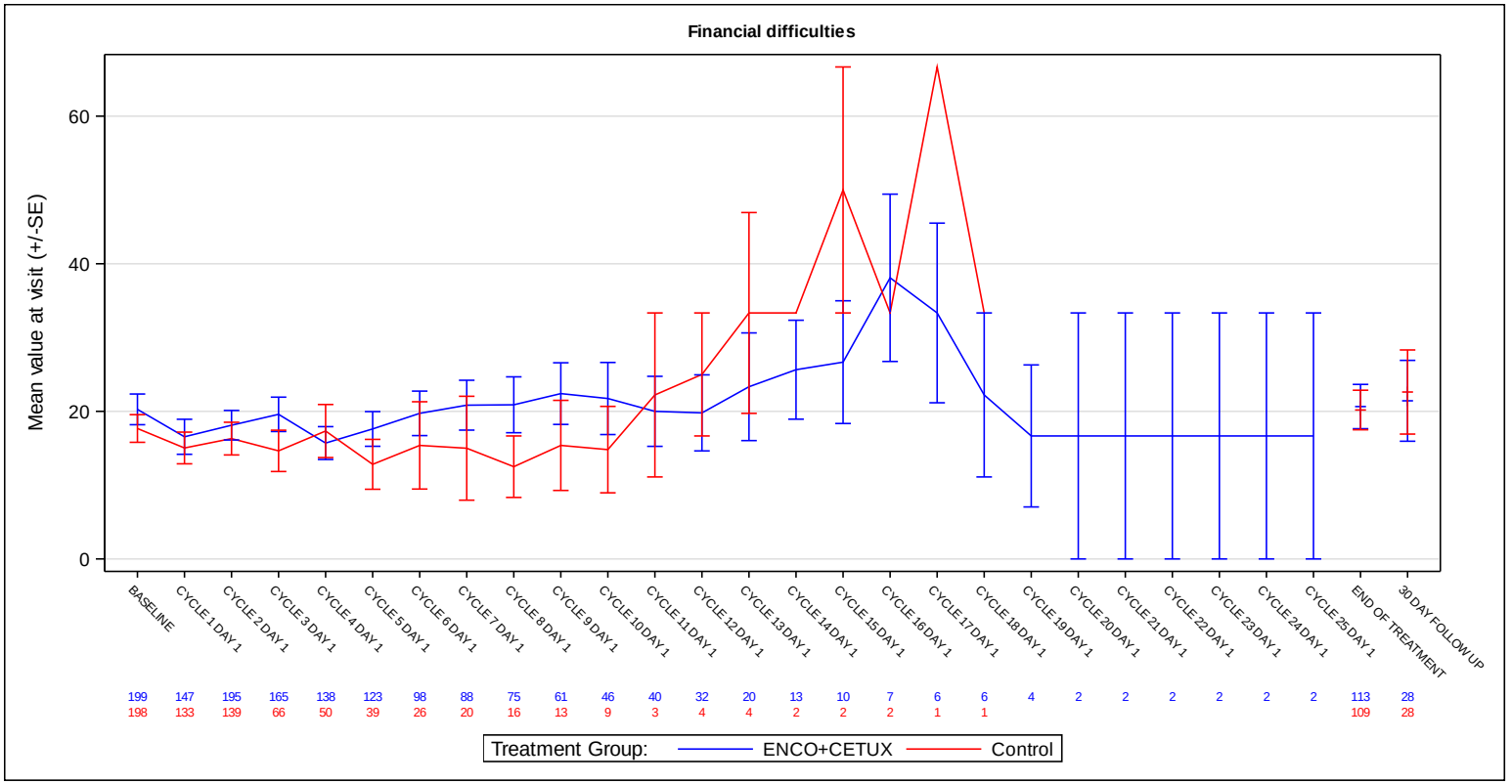
Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)				Control(N=221)			
		Value		Change from Baseline		Value		Change from Baseline	
Score	Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Financial difficulties	BASELINE	199	20.27 (29.34)			198	17.68 (26.37)		
	CYCLE 1 DAY 1	147	16.55 (28.77)	129	-0.52 (20.41)	133	15.04 (24.78)	119	-1.40 (14.65)
	CYCLE 2 DAY 1	195	18.12 (27.95)	177	-2.45 (21.33)	139	16.31 (26.12)	129	-3.10 (18.84)
	CYCLE 3 DAY 1	165	19.60 (29.90)	153	-1.09 (23.70)	66	14.65 (22.74)	59	-2.26 (16.22)
	CYCLE 4 DAY 1	138	15.70 (26.16)	127	-1.84 (22.73)	50	17.33 (25.41)	46	-2.17 (14.74)
	CYCLE 5 DAY 1	123	17.62 (26.07)	112	0.00 (25.31)	39	12.82 (21.10)	35	-0.95 (9.85)
	CYCLE 6 DAY 1	98	19.73 (29.83)	89	0.75 (26.10)	26	15.38 (30.16)	22	3.03 (22.79)
	CYCLE 7 DAY 1	88	20.83 (31.69)	80	2.08 (28.24)	20	15.00 (31.48)	17	-3.92 (11.07)
	CYCLE 8 DAY 1	75	20.89 (32.78)	70	3.81 (24.44)	16	12.50 (16.67)	13	2.56 (21.35)
	CYCLE 9 DAY 1	61	22.40 (32.62)	58	2.30 (28.52)	13	15.38 (22.01)	10	3.33 (18.92)
	CYCLE 10 DAY 1	46	21.74 (33.12)	45	5.19 (24.57)	9	14.81 (17.57)	8	0.00 (17.82)
	CYCLE 11 DAY 1	40	20.00 (30.00)	40	5.83 (19.81)	3	22.22 (19.25)	3	0.00 (0.00)
	CYCLE 12 DAY 1	32	19.79 (29.16)	32	7.29 (18.42)	4	25.00 (16.67)	4	8.33 (16.67)
	CYCLE 13 DAY 1	20	23.33 (32.62)	20	11.67 (24.84)	4	33.33 (27.22)	4	16.67 (19.25)
	CYCLE 14 DAY 1	13	25.64 (24.17)	13	10.26 (28.50)	2	33.33 (0.00)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 15 DAY 1	10	26.67 (26.29)	10	6.67 (21.08)	2	50.00 (23.57)	2	16.67 (23.57)
	CYCLE 16 DAY 1	7	38.10 (29.99)	7	14.29 (32.53)	2	33.33 (0.00)	2	0.00 (0.00)
	CYCLE 17 DAY 1	6	33.33 (29.81)	6	5.56 (25.09)	1	66.67 (-)	1	33.33 (-)
	CYCLE 18 DAY 1	6	22.22 (27.22)	6	-5.56 (25.09)	1	33.33 (-)	1	0.00 (-)
	CYCLE 19 DAY 1	4	16.67 (19.25)	4	-8.33 (16.67)	0		0	
	CYCLE 20 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 21 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 22 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 23 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 24 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 25 DAY 1	2	16.67 (23.57)	2	-16.67 (23.57)	0		0	
	CYCLE 26 DAY 1	0		0		0		0	
	CYCLE 27 DAY 1	0		0		0		0	
	END OF TREATMENT	113	20.65 (31.91)	105	0.32 (29.78)	109	20.18 (27.97)	99	2.02 (21.20)
	30 DAY FOLLOW UP	28	21.43 (28.99)	25	-5.33 (35.59)	28	22.62 (30.16)	27	4.94 (17.79)
	BASELINE MMRM*	190	20.18 (29.24)			165	17.78 (26.93)		

* Baseline MMRM displays the baseline scores for all patients included in the random intercept random slope mixed-effects model e.g. all patients with at least one post baseline assessment up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
If the assessment on scheduled visit CYCLE 1 DAY 1 is the last assessment on randomization, this assessment is counted as BASELINE visit only.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019)
Doublet Population
Average EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score Over Time
(Full Analysis Set)

Version: Final



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Mixed Model Analysis of EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by Visit
(Full Analysis Set)

		ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)		ENCO+CETUX vs Control			
Score	Visit	N	Estimated Mean (95%-CI)	N	Estimated Mean (95%-CI)	Estimated Mean Difference (95%-CI)	p-value	Hedge's g (95%-CI)	p-value
Financial difficulties	CYCLE 1 DAY 1		-1.53 (-3.67, 0.61)		-2.75 (-5.28, -0.21)	1.22 (-2.10, 4.53)	0.4706		
	CYCLE 2 DAY 1		-1.04 (-3.15, 1.06)		-2.40 (-4.82, 0.03)	1.35 (-1.86, 4.56)	0.4080		
	CYCLE 3 DAY 1		-0.56 (-2.71, 1.59)		-2.04 (-4.64, 0.55)	1.48 (-1.89, 4.85)	0.3871		
	CYCLE 4 DAY 1		-0.08 (-2.34, 2.19)		-1.69 (-4.71, 1.32)	1.62 (-2.15, 5.39)	0.3996		
	CYCLE 5 DAY 1		0.41 (-2.04, 2.86)		-1.34 (-4.93, 2.25)	1.75 (-2.60, 6.10)	0.4287		
	CYCLE 6 DAY 1		0.89 (-1.79, 3.58)		-0.99 (-5.25, 3.27)	1.88 (-3.15, 6.92)	0.4622		
	CYCLE 7 DAY 1		1.38 (-1.58, 4.34)		-0.64 (-5.63, 4.35)	2.02 (-3.79, 7.82)	0.4942		
	CYCLE 8 DAY 1		1.86 (-1.40, 5.13)		-0.29 (-6.04, 5.47)	2.15 (-4.47, 8.77)	0.5225		
	CYCLE 9 DAY 1		2.35 (-1.25, 5.94)		0.07 (-6.48, 6.61)	2.28 (-5.18, 9.75)	0.5470		
	CYCLE 10 DAY 1		2.83 (-1.11, 6.77)		0.42 (-6.93, 7.76)	2.42 (-5.92, 10.75)	0.5679		
	CYCLE 11 DAY 1		3.32 (-0.98, 7.61)		0.77 (-7.39, 8.92)	2.55 (-6.67, 11.77)	0.5858		
	CYCLE 12 DAY 1		3.80 (-0.86, 8.46)		1.12 (-7.86, 10.10)	2.68 (-7.43, 12.80)	0.6013		
	CYCLE 13 DAY 1		4.29 (-0.75, 9.32)		1.47 (-8.33, 11.28)	2.81 (-8.21, 13.83)	0.6146		
	CYCLE 14 DAY 1		4.77 (-0.64, 10.19)		1.82 (-8.81, 12.46)	2.95 (-8.99, 14.88)	0.6263		
	CYCLE 15 DAY 1		5.25 (-0.54, 11.05)		2.17 (-9.30, 13.65)	3.08 (-9.77, 15.93)	0.6364		
	CYCLE 16 DAY 1		5.74 (-0.45, 11.93)		2.53 (-9.78, 14.83)	3.21 (-10.56, 16.99)	0.6454		
	CYCLE 17 DAY 1		6.22 (-0.36, 12.80)		2.88 (-10.27, 16.03)	3.35 (-11.36, 18.05)	0.6534		
	CYCLE 18 DAY 1		6.71 (-0.26, 13.68)		3.23 (-10.76, 17.22)	3.48 (-12.15, 19.11)	0.6606		
	CYCLE 19 DAY 1		7.19 (-0.18, 14.56)		3.58 (-11.25, 18.41)	3.61 (-12.95, 20.17)	0.6670		
	CYCLE 20 DAY 1		7.68 (-0.09, 15.45)		3.93 (-11.75, 19.61)	3.75 (-13.75, 21.24)	0.6728		
	CYCLE 21 DAY 1		8.16 (-0.01, 16.33)		4.28 (-12.24, 20.81)	3.88 (-14.55, 22.31)	0.6780		
	CYCLE 22 DAY 1		8.65 (0.08, 17.22)		4.64 (-12.73, 22.01)	4.01 (-15.36, 23.38)	0.6828		
	CYCLE 23 DAY 1		9.13 (0.16, 18.10)		4.99 (-13.23, 23.21)	4.14 (-16.16, 24.45)	0.6872		
	CYCLE 24 DAY 1		9.62 (0.24, 18.99)		5.34 (-13.73, 24.41)	4.28 (-16.97, 25.52)	0.6912		
	CYCLE 25 DAY 1		10.10 (0.32, 19.88)		5.69 (-14.22, 25.61)	4.41 (-17.78, 26.60)	0.6949		
	CYCLE 26 DAY 1		10.59 (0.40, 20.77)		6.04 (-14.72, 26.81)	4.54 (-18.58, 27.67)	0.6983		
	CYCLE 27 DAY 1		11.07 (0.48, 21.66)		6.39 (-15.22, 28.01)	4.68 (-19.39, 28.74)	0.7014		
	OVERALL	190	0.72 (-1.78, 3.21)	165	-1.06 (-4.77, 2.65)	1.78 (-2.70, 6.25)	0.4351	0.08 (-0.12, 0.29)	0.4252

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with the change from baseline as outcome variable and an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariates.
Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix. Analysis model includes post baseline assessments up to End of Treatment (EOT), but not including EOT.
1 cycle = 28 days. For example, CYCLE 1 DAY 1 was day 1, CYCLE 2 DAY 1 was day 29, ... for the mixed model estimation.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Incidence n/N (%)	44/ 220 (20.0)	26/ 221 (11.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (11.1, NE)	NE (9.6, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.76 (0.46 , 1.25)	
log-rank p-value	0.2799	
Stratified Hazard Ratio (95%-CI)	0.74 (0.45 , 1.24)	
log-rank p-value	0.2494	

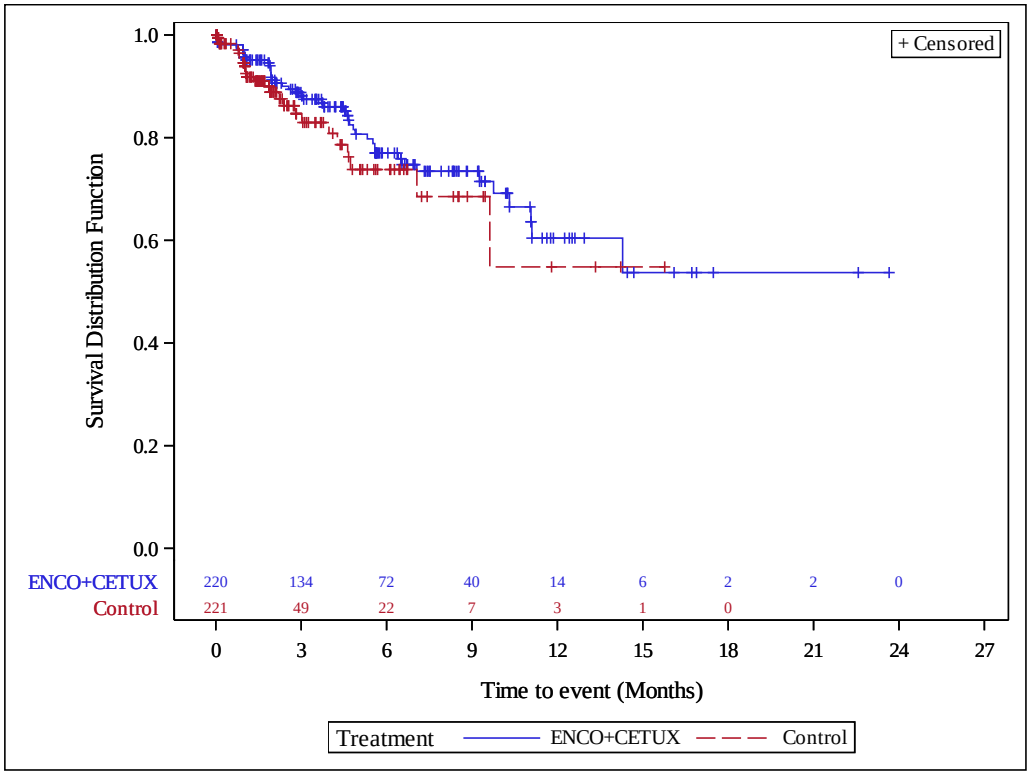
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by >=10 Points - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=220) Median (95% CI)	Control(N=221) n/ N (%)	Control(N=221) Median (95% CI)	Unstratified Analysis Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Analysis log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.6027
0	21/ 113 (18.6)	NE (11.1, NE)	12/ 112 (10.7)	NE (7.1, NE)	0.65 (0.31 , 1.37)	0.2521	
1	23/ 107 (21.5)	NE (7.1, NE)	14/ 109 (12.8)	9.6 (9.6, NE)	0.87 (0.44 , 1.71)	0.6817	
Prior Use of Irinotecan							0.3426
Yes	18/ 113 (15.9)	NE (9.8, NE)	14/ 112 (12.5)	NE (NE , NE)	0.61 (0.30 , 1.25)	0.1719	
No	26/ 107 (24.3)	14.3 (11.1, NE)	12/ 109 (11.0)	9.6 (7.1, NE)	0.93 (0.46 , 1.88)	0.8338	
Cetuximab Source							0.6465
US-licensed	6/ 28 (21.4)	9.8 (3.8, 9.8)	2/ 29 (6.9)	NE (2.4, NE)	1.11 (0.21 , 5.82)	0.9026	
EU-approved	38/ 192 (19.8)	NE (11.1, NE)	24/ 192 (12.5)	NE (9.6, NE)	0.73 (0.43 , 1.23)	0.2281	
Region							0.8593
North America	6/ 29 (20.7)	9.8 (3.8, 9.8)	2/ 29 (6.9)	NE (2.4, NE)	1.08 (0.21 , 5.65)	0.9272	
Europe	26/ 144 (18.1)	NE (14.3, NE)	13/ 125 (10.4)	9.6 (7.1, NE)	0.79 (0.40 , 1.57)	0.5036	
Rest of World	12/ 47 (25.5)	11.1 (9.3, NE)	11/ 67 (16.4)	NE (4.0, NE)	0.72 (0.31 , 1.67)	0.4428	
Number of Prior Regimens							0.8758
1	33/ 146 (22.6)	NE (11.1, NE)	20/ 145 (13.8)	9.6 (7.1, NE)	0.75 (0.42 , 1.33)	0.3155	
2+	11/ 74 (14.9)	NE (9.8, NE)	6/ 76 (7.9)	NE (NE , NE)	0.81 (0.29 , 2.25)	0.6859	
Race							0.2289
Caucasian	35/ 183 (19.1)	NE (14.3, NE)	16/ 172 (9.3)	9.6 (7.1, NE)	0.89 (0.48 , 1.64)	0.7077	
Non-Caucasian	7/ 29 (24.1)	11.1 (9.3, NE)	10/ 42 (23.8)	NE (2.2, NE)	0.51 (0.19 , 1.38)	0.1765	
Age <65 years vs. >=65 years							0.5626
<65 years	32/ 137 (23.4)	11.1 (9.3, NE)	19/ 149 (12.8)	NE (7.1, NE)	0.82 (0.46 , 1.47)	0.5084	
>=65 years	12/ 83 (14.5)	NE (14.3, NE)	7/ 72 (9.7)	9.6 (9.6, NE)	0.66 (0.25 , 1.75)	0.3982	
Gender							0.2459
Male	21/ 114 (18.4)	NE (14.3, NE)	7/ 94 (7.4)	NE (NE , NE)	1.32 (0.55 , 3.16)	0.5331	
Female	23/ 106 (21.7)	NE (9.3, NE)	19/ 127 (15.0)	9.6 (4.7, NE)	0.59 (0.32 , 1.10)	0.0912	
Number of organs involved at baseline							0.6955
<=2	23/ 117 (19.7)	NE (14.3, NE)	10/ 123 (8.1)	NE (7.1, NE)	0.90 (0.42 , 1.95)	0.7893	
>=3	21/ 103 (20.4)	11.1 (9.3, NE)	16/ 98 (16.3)	9.6 (9.6, NE)	0.72 (0.37 , 1.38)	0.3177	
Baseline CEA							0.1219
>ULN	31/ 153 (20.3)	14.3 (10.3, NE)	24/ 178 (13.5)	9.6 (7.1, NE)	0.62 (0.36 , 1.07)	0.0829	
<=ULN	13/ 67 (19.4)	NE (NE , NE)	2/ 42 (4.8)	NE (NE , NE)	2.46 (0.55 , 10.97)	0.2246	
Baseline CRP							0.5215
>ULN	15/ 79 (19.0)	10.3 (6.5, NE)	10/ 90 (11.1)	NE (4.3, NE)	0.90 (0.40 , 2.03)	0.7923	
<=ULN	29/ 139 (20.9)	NE (14.3, NE)	16/ 126 (12.7)	NE (9.6, NE)	0.72 (0.39 , 1.36)	0.3098	
Removal status of primary tumor							0.1626
Complete resection	24/ 123 (19.5)	NE (11.1, NE)	17/ 122 (13.9)	NE (NE , NE)	0.60 (0.31 , 1.14)	0.1137	
No resection/Partial resection	20/ 97 (20.6)	NE (9.8, NE)	9/ 99 (9.1)	9.6 (7.1, NE)	1.12 (0.50 , 2.49)	0.7796	
Side of tumor							0.6364
Left	14/ 83 (16.9)	NE (11.1, NE)	7/ 68 (10.3)	9.6 (9.6, NE)	0.81 (0.32 , 2.06)	0.6551	
Right	23/ 110 (20.9)	14.3 (11.1, NE)	14/ 119 (11.8)	NE (7.1, NE)	0.80 (0.40 , 1.59)	0.5270	
Both	3/ 11 (27.3)	NE (1.9, NE)	5/ 22 (22.7)	4.3 (1.1, 4.6)	0.33 (0.07 , 1.51)	0.1370	
Liver metastases 1							0.7305
Yes	28/ 134 (20.9)	11.1 (10.3, NE)	15/ 128 (11.7)	NE (4.7, NE)	0.62 (0.32 , 1.21)	0.1610	
No	16/ 86 (18.6)	NE (14.3, NE)	11/ 93 (11.8)	NE (9.6, NE)	0.77 (0.35 , 1.69)	0.5062	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control. 2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in EORTC QLQ-C30: Financial difficulties Score by >=10 Points
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Patient´s Global Impression of Change (PGIC) Completion Rate by Visit
(Full Analysis Set)

	ENCO+CETUX(N=220)		Control(N=221)	
Visit	Number of patients still on treatment*	Completed at least 1 question (%)	Number of patients still on treatment*	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	220	152 (69.1)	221	149 (67.4)
CYCLE 1 DAY 1	219	113 (51.6)	212	99 (46.7)
CYCLE 2 DAY 1	208	183 (88.0)	162	125 (77.2)
CYCLE 3 DAY 1	182	158 (86.8)	78	61 (78.2)
CYCLE 4 DAY 1	160	138 (86.3)	58	49 (84.5)
CYCLE 5 DAY 1	134	118 (88.1)	43	38 (88.4)
CYCLE 6 DAY 1	106	93 (87.7)	30	23 (76.7)
CYCLE 7 DAY 1	94	86 (91.5)	24	18 (75.0)
CYCLE 8 DAY 1	82	70 (85.4)	19	15 (78.9)
CYCLE 9 DAY 1	69	60 (87.0)	16	13 (81.3)
CYCLE 10 DAY 1	53	47 (88.7)	11	9 (81.8)
CYCLE 11 DAY 1	44	41 (93.2)	6	4 (66.7)
CYCLE 12 DAY 1	36	32 (88.9)	6	4 (66.7)
CYCLE 13 DAY 1	23	20 (87.0)	5	4 (80.0)
CYCLE 14 DAY 1	14	13 (92.9)	4	2 (50.0)
CYCLE 15 DAY 1	11	10 (90.9)	3	2 (66.7)
CYCLE 16 DAY 1	10	7 (70.0)	2	2 (100.0)
CYCLE 17 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 18 DAY 1	6	6 (100.0)	1	1 (100.0)
CYCLE 19 DAY 1	6	4 (66.7)	0	
CYCLE 20 DAY 1	3	2 (66.7)	0	
CYCLE 21 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 22 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 23 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 24 DAY 1	2	1 (50.0)	0	
CYCLE 25 DAY 1	2	2 (100.0)	0	
CYCLE 26 DAY 1	1	0 (0.0)	0	
END OF TREATMENT	142	107 (75.4)	184	106 (57.6)
30 DAY FOLLOW UP		32		43

* Not treated Patients are counted as patients still on treatment until their collected date of CRF form End of Treatment.
BASELINE is the assessment on or prior to randomization. Patients where assessment on CYCLE 1 DAY 1 is on randomization are counted in BASELINE visit only: ENCO+CETUX 40, Control 40.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Patient´s Global Impression of Change (PGIC) Response by Visit
(Full Analysis Set)

Visit		ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	Control(N=221) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	Odds Ratio (95% CI)	p-Value	Risk Difference (95% CI)	p-Value
CYCLE 1 DAY 1	Improvement	26/ 113 (23.0)	25/ 99 (25.3)	0.91 (0.56, 1.47)	0.7029	0.94 (0.49, 1.81)	0.8513	-2.24 (-13.80, 9.31)	0.7035
	No Change	60/ 113 (53.1)	50/ 99 (50.5)	1.05 (0.81, 1.36)	0.7069	1.07 (0.61, 1.87)	0.8221	2.59 (-10.89, 16.07)	0.7062
	Worsening	27/ 113 (23.9)	24/ 99 (24.2)	0.99 (0.61, 1.59)	0.9527	0.98 (0.52, 1.85)	0.9419	-0.35 (-11.88, 11.19)	0.9528
CYCLE 2 DAY 1	Improvement	118/ 183 (64.5)	58/ 125 (46.4)	1.39 (1.12, 1.73)	0.0029	2.07 (1.30, 3.31)	0.0022	18.08 (6.92, 29.24)	0.0015
	No Change	52/ 183 (28.4)	47/ 125 (37.6)	0.76 (0.55, 1.04)	0.0885	0.65 (0.40, 1.07)	0.0917	-9.18 (-19.90, 1.53)	0.0929
	Worsening	13/ 183 (7.1)	20/ 125 (16.0)	0.44 (0.23, 0.86)	0.0159	0.41 (0.19, 0.85)	0.0177	-8.90 (-16.32, -1.47)	0.0189
CYCLE 3 DAY 1	Improvement	124/ 158 (78.5)	36/ 61 (59.0)	1.33 (1.06, 1.66)	0.0128	2.56 (1.33, 4.93)	0.0048	19.46 (5.56, 33.37)	0.0061
	No Change	29/ 158 (18.4)	18/ 61 (29.5)	0.62 (0.37, 1.03)	0.0673	0.50 (0.25, 1.03)	0.0614	-11.15 (-24.09, 1.79)	0.0911
	Worsening	5/ 158 (3.2)	7/ 61 (11.5)	0.28 (0.09, 0.84)	0.0228	0.27 (0.08, 0.92)	0.0359	-8.31 (-16.76, 0.14)	0.0539
CYCLE 4 DAY 1	Improvement	106/ 138 (76.8)	35/ 49 (71.4)	1.08 (0.88, 1.31)	0.4751	1.36 (0.64, 2.85)	0.4230	5.38 (-9.09, 19.86)	0.4661
	No Change	27/ 138 (19.6)	10/ 49 (20.4)	0.96 (0.50, 1.83)	0.8985	0.92 (0.41, 2.10)	0.8473	-0.84 (-13.93, 12.24)	0.8995
	Worsening	5/ 138 (3.6)	4/ 49 (8.2)	0.44 (0.12, 1.59)	0.2113	0.43 (0.11, 1.68)	0.2254	-4.54 (-12.82, 3.74)	0.2823
CYCLE 5 DAY 1	Improvement	84/ 118 (71.2)	31/ 38 (81.6)	0.87 (0.72, 1.05)	0.1593	0.59 (0.24, 1.50)	0.2707	-10.39 (-25.18, 4.40)	0.1684
	No Change	33/ 118 (28.0)	5/ 38 (13.2)	2.13 (0.89, 5.06)	0.0882	2.38 (0.85, 6.67)	0.1007	14.81 (1.35, 28.27)	0.0310
	Worsening	1/ 118 (0.8)	2/ 38 (5.3)	0.16 (0.02, 1.73)	0.1314	0.18 (0.02, 1.98)	0.1591	-4.42 (-11.71, 2.87)	0.2351
CYCLE 6 DAY 1	Improvement	61/ 93 (65.6)	14/ 23 (60.9)	1.08 (0.75, 1.54)	0.6835	1.23 (0.46, 3.30)	0.6747	4.72 (-17.44, 26.88)	0.6762
	No Change	28/ 93 (30.1)	9/ 23 (39.1)	0.77 (0.42, 1.40)	0.3890	0.66 (0.24, 1.78)	0.4119	-9.02 (-31.04, 12.99)	0.4218
	Worsening	4/ 93 (4.3)	0/ 23 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE (NE, NE)	NE	4.30 (0.18, 8.42)	0.0409
CYCLE 7 DAY 1	Improvement	61/ 86 (70.9)	12/ 18 (66.7)	1.06 (0.75, 1.52)	0.7311	1.14 (0.39, 3.38)	0.8109	4.26 (-19.53, 28.06)	0.7255
	No Change	20/ 86 (23.3)	5/ 18 (27.8)	0.84 (0.36, 1.94)	0.6777	0.82 (0.26, 2.61)	0.7349	-4.52 (-27.06, 18.01)	0.6941
	Worsening	5/ 86 (5.8)	1/ 18 (5.6)	1.05 (0.13, 8.43)	0.9659	1.18 (0.13, 10.90)	0.8863	0.26 (-11.42, 11.94)	0.9654
CYCLE 8 DAY 1	Improvement	47/ 70 (67.1)	10/ 15 (66.7)	1.01 (0.68, 1.49)	0.9717	0.79 (0.23, 2.75)	0.7139	0.48 (-25.79, 26.75)	0.9717
	No Change	15/ 70 (21.4)	2/ 15 (13.3)	1.61 (0.41, 6.30)	0.4960	1.78 (0.35, 9.01)	0.4834	8.10 (-11.61, 27.80)	0.4207
	Worsening	8/ 70 (11.4)	3/ 15 (20.0)	0.57 (0.17, 1.90)	0.3623	0.77 (0.15, 3.89)	0.7471	-8.57 (-30.14, 13.00)	0.4361
CYCLE 9 DAY 1	Improvement	39/ 60 (65.0)	10/ 13 (76.9)	0.85 (0.59, 1.20)	0.3468	0.48 (0.12, 1.99)	0.3151	-11.92 (-37.81, 13.97)	0.3667
	No Change	11/ 60 (18.3)	3/ 13 (23.1)	0.79 (0.26, 2.45)	0.6890	0.76 (0.18, 3.23)	0.7127	-4.74 (-29.65, 20.16)	0.7090
	Worsening	10/ 60 (16.7)	0/ 13 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE (NE, NE)	NE	16.67 (7.24, 26.10)	0.0005

95%-CI and p-Value for Odds Ratio were constructed by a stratified logistic regression model (Wald).
95%-CI and p-Values for Relative Risk and Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald).
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Improvement = Very much improved, Much improved, Minimally Improved; Worsening = Minimally worse, Much worse, Very much worse from PGIC questionnaire.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Patient´s Global Impression of Change (PGIC) Response by Visit
(Full Analysis Set)

Visit		ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	Control(N=221) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	Odds Ratio (95% CI)	p-Value	Risk Difference (95% CI)	p-Value
CYCLE 10 DAY 1	Improvement	28/ 47 (59.6)	5/ 9 (55.6)	1.07 (0.57, 2.01)	0.8280	1.24 (0.27, 5.69)	0.7801	4.02 (-31.35, 39.38)	0.8237
	No Change	14/ 47 (29.8)	4/ 9 (44.4)	0.67 (0.29, 1.57)	0.3574	0.53 (0.12, 2.29)	0.3948	-14.66 (-49.65, 20.34)	0.4117
	Worsening	5/ 47 (10.6)	0/ 9 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE (NE, NE)	NE	10.64 (1.82, 19.45)	0.0180

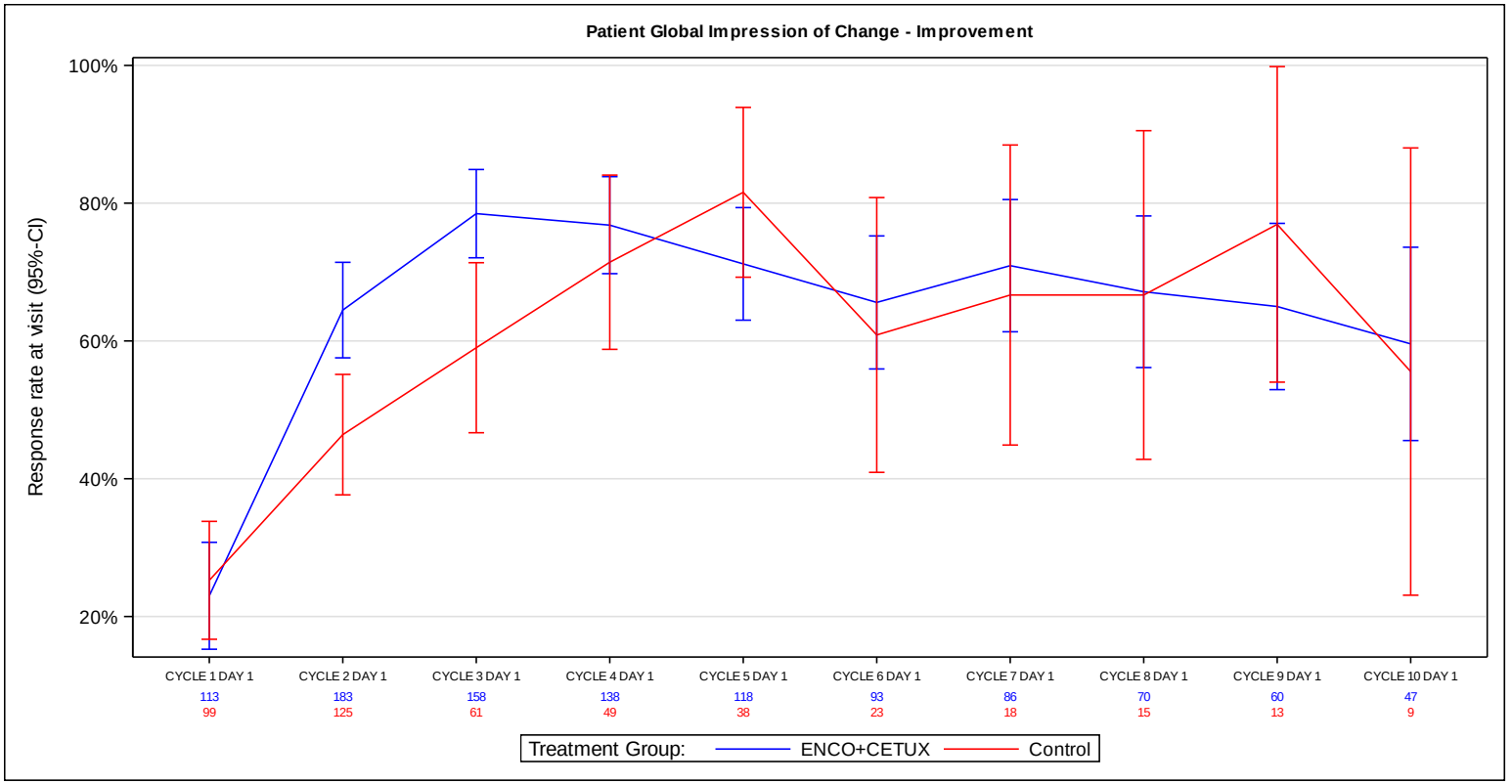
95%-CI and p-Value for Odds Ratio were constructed by a stratified logistic regression model (Wald).
95%-CI and p-Values for Relative Risk and Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald).
Stratification factors: ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Improvement = Very much improved, Much improved, Minimally Improved; Worsening = Minimally worse, Much worse, Very much worse from PGIC questionnaire.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Patient´s Global Impression of Change (PGIC) Improvement Response by Visit - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=220) n/ N (%)	Control(N=221) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	Odds Ratio (95% CI)	p-Value	Risk Difference (95% CI)	p-Value	p-Value for interaction
CYCLE 2 DAY 1									
ECOG PS									0.3774
0	58/ 93 (62.4)	25/ 64 (39.1)	1.60 (1.13, 2.25)	0.0077	2.59 (1.34, 4.97)	0.0044	23.30 (7.82, 38.79)	0.0032	
1	60/ 90 (66.7)	33/ 61 (54.1)	1.23 (0.94, 1.62)	0.1343	1.70 (0.87, 3.31)	0.1205	12.57 (-3.28, 28.42)	0.1202	
Prior Use of Irinotecan									0.6212
Yes	58/ 90 (64.4)	26/ 60 (43.3)	1.49 (1.07, 2.06)	0.0175	2.37 (1.21, 4.63)	0.0114	21.11 (5.14, 37.08)	0.0096	
No	60/ 93 (64.5)	32/ 65 (49.2)	1.31 (0.98, 1.75)	0.0669	1.88 (0.98, 3.58)	0.0564	15.29 (-0.28, 30.85)	0.0543	
Cetuximab Source									0.5221
US-licensed	15/ 23 (65.2)	7/ 12 (58.3)	1.12 (0.64, 1.96)	0.6981	1.34 (0.32, 5.61)	0.6895	6.88 (-27.13, 40.90)	0.6916	
EU-approved	103/ 160 (64.4)	51/ 113 (45.1)	1.43 (1.13, 1.80)	0.0029	2.20 (1.34, 3.59)	0.0017	19.24 (7.44, 31.04)	0.0014	
Region									0.0457
North America	16/ 24 (66.7)	7/ 12 (58.3)	1.14 (0.66, 1.99)	0.6376	1.43 (0.34, 5.95)	0.6243	8.33 (-25.34, 42.00)	0.6276	
Europe	76/ 115 (66.1)	27/ 74 (36.5)	1.81 (1.30, 2.51)	0.0004	3.39 (1.84, 6.25)	<.0001	29.60 (15.63, 43.57)	<.0001	
Rest of World	26/ 44 (59.1)	24/ 39 (61.5)	0.96 (0.68, 1.36)	0.8199	0.90 (0.37, 2.18)	0.8201	-2.45 (-23.52, 18.63)	0.8199	
Number of Prior Regimens									0.1469
1	78/ 120 (65.0)	46/ 88 (52.3)	1.24 (0.98, 1.58)	0.0739	1.70 (0.97, 2.97)	0.0655	12.73 (-0.75, 26.21)	0.0643	
2+	40/ 63 (63.5)	12/ 37 (32.4)	1.96 (1.19, 3.23)	0.0086	3.62 (1.54, 8.55)	0.0033	31.06 (11.85, 50.27)	0.0015	
Race									0.2602
Caucasian	100/ 152 (65.8)	43/ 96 (44.8)	1.47 (1.14, 1.89)	0.0026	2.37 (1.40, 4.00)	0.0012	21.00 (8.51, 33.48)	0.0010	
Non-Caucasian	14/ 25 (56.0)	14/ 27 (51.9)	1.08 (0.65, 1.79)	0.7642	1.18 (0.40, 3.52)	0.7644	4.15 (-22.94, 31.24)	0.7641	
Age <65 years vs. >=65 years									0.9246
<65 years	79/ 117 (67.5)	42/ 86 (48.8)	1.38 (1.08, 1.78)	0.0112	2.18 (1.23, 3.86)	0.0078	18.68 (5.13, 32.23)	0.0069	
>=65 years	39/ 66 (59.1)	16/ 39 (41.0)	1.44 (0.94, 2.21)	0.0936	2.08 (0.93, 4.64)	0.0752	18.07 (-1.40, 37.53)	0.0690	
Gender									0.3589
Male	63/ 94 (67.0)	23/ 53 (43.4)	1.54 (1.10, 2.17)	0.0119	2.65 (1.33, 5.30)	0.0058	23.63 (7.24, 40.01)	0.0047	
Female	55/ 89 (61.8)	35/ 72 (48.6)	1.27 (0.95, 1.70)	0.1027	1.71 (0.91, 3.21)	0.0949	13.19 (-2.15, 28.52)	0.0919	
Number of organs involved at baseline									0.8848
<=2	59/ 99 (59.6)	28/ 67 (41.8)	1.43 (1.03, 1.98)	0.0328	2.05 (1.09, 3.86)	0.0251	17.80 (2.54, 33.07)	0.0222	
>=3	59/ 84 (70.2)	30/ 58 (51.7)	1.36 (1.02, 1.81)	0.0353	2.20 (1.10, 4.42)	0.0261	18.51 (2.36, 34.67)	0.0247	
Baseline CEA									0.7848
>ULN	87/ 127 (68.5)	48/ 99 (48.5)	1.41 (1.12, 1.79)	0.0039	2.31 (1.34, 3.98)	0.0025	20.02 (7.28, 32.75)	0.0021	
<=ULN	31/ 56 (55.4)	10/ 26 (38.5)	1.44 (0.84, 2.47)	0.1864	1.98 (0.77, 5.13)	0.1574	16.90 (-5.89, 39.68)	0.1462	
Baseline CRP									0.6382
>ULN	44/ 60 (73.3)	27/ 46 (58.7)	1.25 (0.94, 1.66)	0.1276	1.94 (0.85, 4.39)	0.1144	14.64 (-3.46, 32.74)	0.1130	
<=ULN	72/ 121 (59.5)	28/ 75 (37.3)	1.59 (1.15, 2.21)	0.0053	2.47 (1.36, 4.46)	0.0028	22.17 (8.16, 36.18)	0.0019	
Removal status of primary tumor									0.5059
Complete resection	63/ 101 (62.4)	28/ 69 (40.6)	1.54 (1.11, 2.12)	0.0091	2.43 (1.30, 4.54)	0.0056	21.80 (6.85, 36.75)	0.0043	
No resection/Partial resection	55/ 82 (67.1)	30/ 56 (53.6)	1.25 (0.94, 1.67)	0.1250	1.77 (0.88, 3.55)	0.1107	13.50 (-3.05, 30.06)	0.1099	
Side of tumor									0.7170
Left	46/ 68 (67.6)	24/ 43 (55.8)	1.21 (0.89, 1.66)	0.2280	1.66 (0.75, 3.64)	0.2098	11.83 (-6.71, 30.38)	0.2111	
Right	58/ 94 (61.7)	25/ 64 (39.1)	1.58 (1.12, 2.23)	0.0094	2.51 (1.31, 4.82)	0.0056	22.64 (7.17, 38.11)	0.0041	
Both	6/ 8 (75.0)	6/ 11 (54.5)	1.38 (0.70, 2.69)	0.3527	2.50 (0.34, 18.33)	0.3674	20.45 (-21.57, 62.48)	0.3401	
Liver metastases 1									0.8208
Yes	71/ 113 (62.8)	30/ 66 (45.5)	1.38 (1.02, 1.87)	0.0344	2.03 (1.09, 3.76)	0.0246	17.38 (2.42, 32.33)	0.0228	
No	47/ 70 (67.1)	28/ 59 (47.5)	1.41 (1.03, 1.94)	0.0306	2.26 (1.11, 4.62)	0.0250	19.69 (2.85, 36.52)	0.0219	

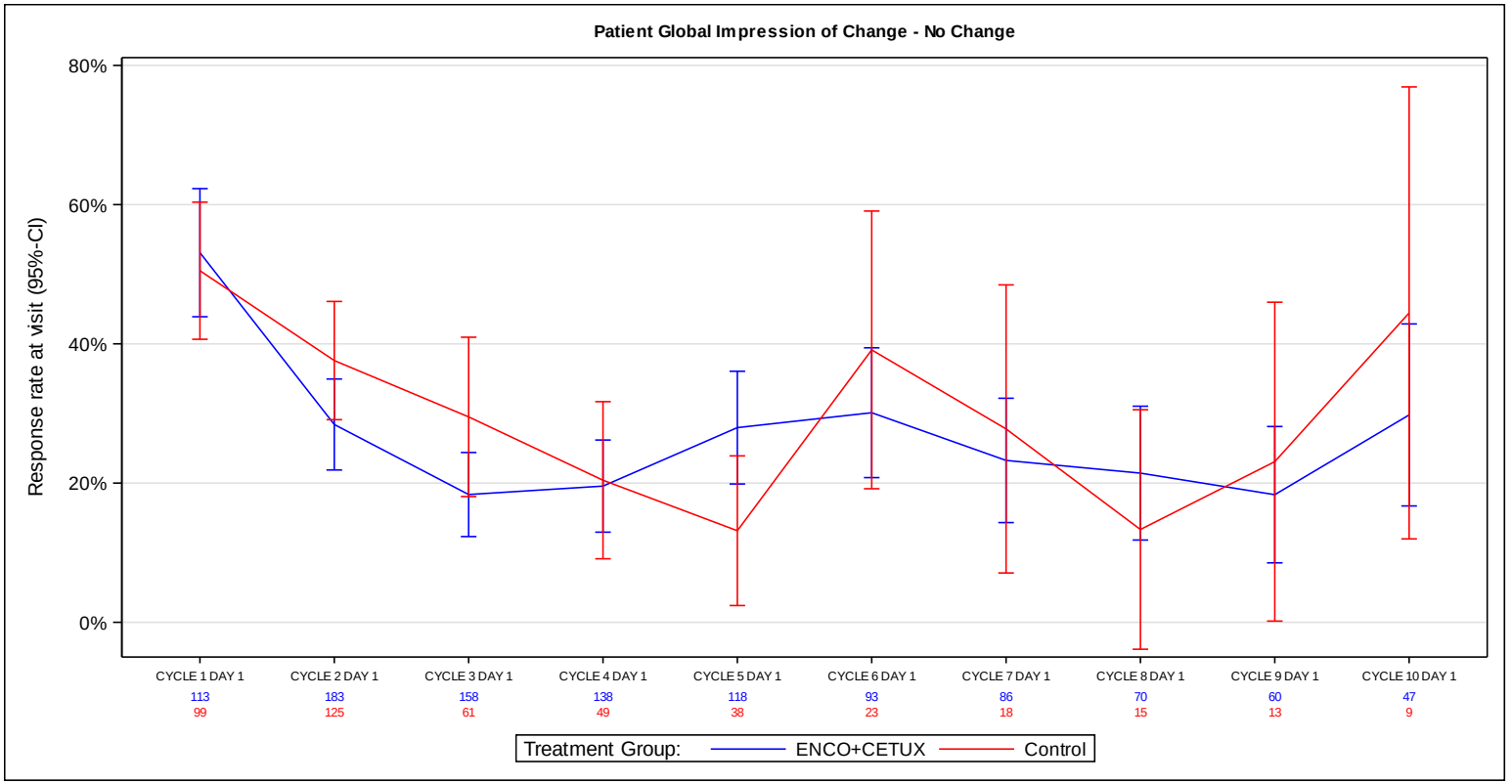
95%-CI and p-Value for Odds Ratio were constructed by an unstratified logistic regression model (Wald).
95%-CI and p-Values for Relative Risk and Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald).
Improvement = Very much improved, Much improved, Minimally Improved from PGIC questionnaire.
p-Value for interaction from an unstratified logistic regression model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Response Rate of Patient´s Global Impression of Change (PGIC): Improvement Over Time
(Full Analysis Set)



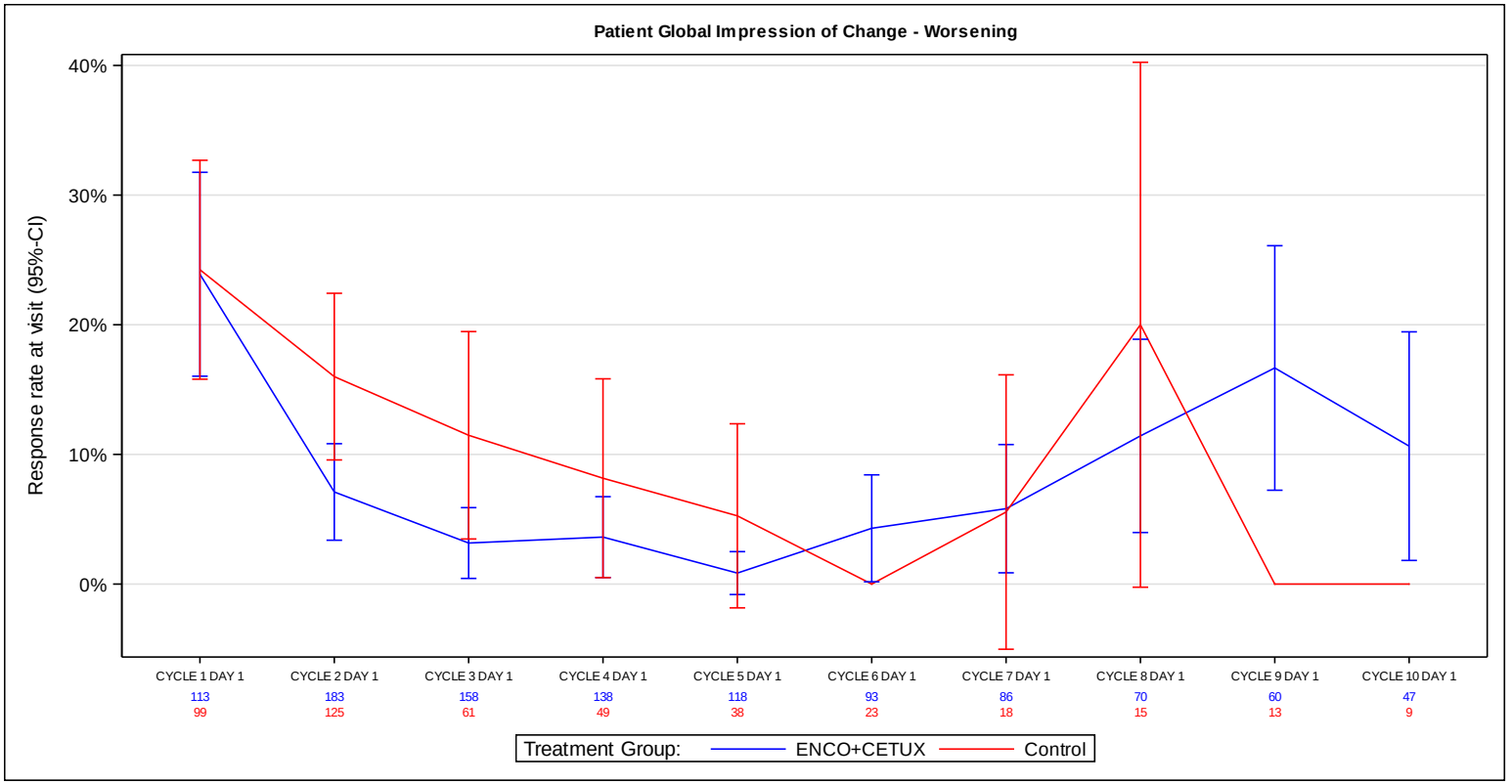
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Response Rate of Patient´s Global Impression of Change (PGIC): No Change Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Response Rate of Patient´s Global Impression of Change (PGIC): Worsening Over Time
(Full Analysis Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Gastrointestinal disorders	176 (81.5%)	160 (82.9%)
Diarrhoea	83 (38.4%)	94 (48.7%)
Nausea	82 (38.0%)	84 (43.5%)
Vomiting	59 (27.3%)	61 (31.6%)
Abdominal pain	60 (27.8%)	54 (28.0%)
Constipation	39 (18.1%)	39 (20.2%)
Stomatitis	13 (6.0%)	45 (23.3%)
Abdominal pain upper	22 (10.2%)	15 (7.8%)
Abdominal distension	16 (7.4%)	8 (4.1%)
Intestinal obstruction	14 (6.5%)	8 (4.1%)
Dry mouth	9 (4.2%)	8 (4.1%)
Dyspepsia	9 (4.2%)	7 (3.6%)
Haemorrhoids	7 (3.2%)	6 (3.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.8%)	6 (3.1%)
Ileus	4 (1.9%)	6 (3.1%)
Flatulence	6 (2.8%)	3 (1.6%)
Small intestinal obstruction	3 (1.4%)	6 (3.1%)
Ascites	3 (1.4%)	5 (2.6%)
Haematochezia	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Mouth ulceration	2 (0.9%)	5 (2.6%)
Rectal haemorrhage	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Subileus	2 (0.9%)	4 (2.1%)
Abdominal pain lower	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Proctalgia	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Anal haemorrhage	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Dysphagia	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Large intestinal obstruction	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Large intestine perforation	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Abdominal discomfort	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Anal fissure	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Anal incontinence	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Faeces discoloured	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Gastritis	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Rectal tenesmus	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Salivary hypersecretion	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Toothache	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Chronic gastritis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Enterocolitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Epigastric discomfort	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Gingival bleeding	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Glossitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Impaired gastric emptying	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Oesophagitis	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Oral disorder	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Oral pain	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Proctitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Abdominal hernia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal fissure haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Anal fistula	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal spasm	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Apical granuloma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cheilitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Colitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Dental caries	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Duodenal obstruction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Duodenitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Dyschezia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Enteritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Faecaloma	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Faeces soft	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Frequent bowel movements	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastric haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastritis haemorrhagic	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal obstruction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Glossodynia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Intestinal perforation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lip pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Melaena	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Mesenteric vein thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Mouth haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oesophageal pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oesophageal spasm	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pancreatitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Periodontal disease	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Plicated tongue	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tongue blistering	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tongue ulceration	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	164 (75.9%)	141 (73.1%)
Dermatitis acneiform	65 (30.1%)	77 (39.9%)
Rash	32 (14.8%)	28 (14.5%)
Dry skin	28 (13.0%)	16 (8.3%)
Pruritus	24 (11.1%)	10 (5.2%)
Alopecia	9 (4.2%)	21 (10.9%)
Rash maculo-papular	19 (8.8%)	11 (5.7%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	11 (5.1%)	15 (7.8%)
Skin fissures	9 (4.2%)	13 (6.7%)
Skin lesion	17 (7.9%)	3 (1.6%)
Skin hyperpigmentation	16 (7.4%)	2 (1.0%)
Erythema	13 (6.0%)	4 (2.1%)
Pruritus generalised	11 (5.1%)	3 (1.6%)
Rash macular	4 (1.9%)	9 (4.7%)
Hyperkeratosis	12 (5.6%)	0 (0.0%)
Rash papular	7 (3.2%)	3 (1.6%)
Acne	5 (2.3%)	4 (2.1%)
Rash erythematous	7 (3.2%)	1 (0.5%)
Pain of skin	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Hyperhidrosis	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Onychoclasis	6 (2.8%)	0 (0.0%)
Hypertrichosis	5 (2.3%)	0 (0.0%)
Nail disorder	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Night sweats	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Skin toxicity	2 (0.9%)	3 (1.6%)
Melanosis	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Rash pruritic	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Dermatitis	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Skin mass	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Skin ulcer	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Actinic keratosis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Blister	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Decubitus ulcer	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Dermal cyst	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Dermatitis contact	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Dermatitis exfoliative generalised	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Eczema	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hirsutism	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Onychomadesis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Papule	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Photosensitivity reaction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pigmentation disorder	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Skin discolouration	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Xeroderma	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Cold sweat	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Drug eruption	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ecchymosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ephelides	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Generalised erythema	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hair growth abnormal	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ingrowing nail	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Intertrigo	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Keratosis pilaris	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Macule	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Madarosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail discolouration	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail dystrophy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail fold inflammation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail ridging	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Rash generalised	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Skin exfoliation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Skin irritation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Skin reaction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Solar lentigo	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Stasis dermatitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Trichorrhexis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Umbilical erythema	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Urticaria	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Yellow skin	1 (0.5%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	160 (74.1%)	120 (62.2%)
Fatigue	72 (33.3%)	54 (28.0%)
Asthenia	52 (24.1%)	53 (27.5%)
Pyrexia	40 (18.5%)	28 (14.5%)
Oedema peripheral	23 (10.6%)	14 (7.3%)
Malaise	6 (2.8%)	11 (5.7%)
Pain	10 (4.6%)	3 (1.6%)
Non-cardiac chest pain	7 (3.2%)	3 (1.6%)
Chills	6 (2.8%)	3 (1.6%)
Mucosal inflammation	3 (1.4%)	3 (1.6%)
General physical health deterioration	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Xerosis	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Generalised oedema	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Chest pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Influenza like illness	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Localised oedema	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Peripheral swelling	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Axillary pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Catheter site pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Catheter site thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cyst	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Facial pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Feeling cold	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Feeling hot	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal complication associated with device	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperthermia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Impaired healing	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Inflammation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Injection site reaction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Medical device site pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Mucosal pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Mucosal toxicity	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nodule	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oedema	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Perforation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	101 (46.8%)	91 (47.2%)
Decreased appetite	67 (31.0%)	56 (29.0%)
Hypomagnesaemia	25 (11.6%)	19 (9.8%)
Hypokalaemia	13 (6.0%)	27 (14.0%)
Hyponatraemia	9 (4.2%)	6 (3.1%)
Hyperglycaemia	8 (3.7%)	5 (2.6%)
Hypocalcaemia	4 (1.9%)	9 (4.7%)
Dehydration	4 (1.9%)	8 (4.1%)
Hypoalbuminaemia	6 (2.8%)	6 (3.1%)
Hypophosphataemia	3 (1.4%)	4 (2.1%)
Iron deficiency	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Hypercalcaemia	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Hypercreatininaemia	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Hyperkalaemia	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Malnutrition	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Vitamin D deficiency	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hypercholesterolaemia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Acidosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperamylasaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hyperlipasaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hyperuricaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypophagia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Infections and infestations	99 (45.8%)	68 (35.2%)
Paronychia	12 (5.6%)	19 (9.8%)
Urinary tract infection	17 (7.9%)	6 (3.1%)
Upper respiratory tract infection	8 (3.7%)	10 (5.2%)
Nasopharyngitis	13 (6.0%)	3 (1.6%)
Conjunctivitis	11 (5.1%)	3 (1.6%)
Influenza	8 (3.7%)	2 (1.0%)
Herpes zoster	7 (3.2%)	2 (1.0%)
Rash pustular	4 (1.9%)	4 (2.1%)
Folliculitis	5 (2.3%)	2 (1.0%)
Pneumonia	5 (2.3%)	2 (1.0%)
Respiratory tract infection	5 (2.3%)	2 (1.0%)
Sepsis	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Fungal skin infection	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Gingivitis	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Lower respiratory tract infection	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Bronchitis	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Rhinitis	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Septic shock	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Skin infection	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Angular cheilitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Cystitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Escherichia bacteraemia	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Herpes virus infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Laryngitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Lung infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Nail infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Onychomycosis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Oral candidiasis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Oral herpes	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Pyelonephritis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Tooth infection	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Urosepsis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Wound infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Abdominal abscess	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Abdominal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Abscess limb	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal abscess	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacterial infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacterial sepsis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Biliary tract infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Campylobacter gastroenteritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Carbuncle	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cellulitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Device related infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Device related sepsis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Enteritis infectious	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Febrile infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Fungaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Fungal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Fungal oesophagitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Furuncle	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastroenteritis viral	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal fungal infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal viral infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Genital herpes	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Genital herpes simplex	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Genital infection fungal	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Helicobacter gastritis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hordeolum	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Infected bite	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Infectious colitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Localised infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Mucosal infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oral fungal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Parainfluenzae virus infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Penile infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Periodontitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Periorbital cellulitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Peritonitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pharyngitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Postoperative wound infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Sinusitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Tinea capitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tinea pedis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tongue fungal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tonsillitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Viral infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**122 (56.5%)**	**45 (23.3%)**
Back pain	28 (13.0%)	27 (14.0%)
Arthralgia	49 (22.7%)	3 (1.6%)
Myalgia	33 (15.3%)	4 (2.1%)
Musculoskeletal pain	29 (13.4%)	5 (2.6%)
Pain in extremity	25 (11.6%)	2 (1.0%)
Muscle spasms	5 (2.3%)	4 (2.1%)
Musculoskeletal chest pain	5 (2.3%)	2 (1.0%)
Bone pain	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Neck pain	2 (0.9%)	3 (1.6%)
Periarthritis	5 (2.3%)	0 (0.0%)
Spinal pain	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Flank pain	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Muscular weakness	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Groin pain	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Joint stiffness	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Joint swelling	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Osteoarthritis	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Dactylitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Fistula	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hypercreatinaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pain in jaw	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Tendonitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Arthritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bursitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Enthesopathy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Foot deformity	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Muscle tightness	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Osteoporosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pathological fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Periostitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Rotator cuff syndrome	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Synovial cyst	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	**106 (49.1%)**	**45 (23.3%)**
Headache	43 (19.9%)	5 (2.6%)
Dizziness	16 (7.4%)	16 (8.3%)
Dysgeusia	10 (4.6%)	8 (4.1%)
Neuropathy peripheral	10 (4.6%)	5 (2.6%)
Restless legs syndrome	10 (4.6%)	1 (0.5%)
Paraesthesia	9 (4.2%)	1 (0.5%)
Peripheral sensory neuropathy	5 (2.3%)	4 (2.1%)
Neurotoxicity	5 (2.3%)	1 (0.5%)
Lethargy	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Sciatica	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Aphonia	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Hypoaesthesia	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Dysaesthesia	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Balance disorder	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Burning sensation	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Migraine	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Neuralgia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Polyneuropathy	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Somnolence	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Spinal cord compression	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Syncope	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Tremor	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Visual field defect	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cerebral infarction	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cerebral ischaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cholinergic syndrome	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cognitive disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Dizziness postural	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Epilepsy	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hemiparesis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatic encephalopathy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hyperaesthesia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypotonia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Peroneal nerve palsy	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Post herpetic neuralgia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Presyncope	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Vocal cord paralysis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	82 (38.0%)	52 (26.9%)
Dyspnoea	28 (13.0%)	20 (10.4%)
Cough	20 (9.3%)	11 (5.7%)
Epistaxis	15 (6.9%)	8 (4.1%)
Dysphonia	12 (5.6%)	3 (1.6%)
Pulmonary embolism	3 (1.4%)	10 (5.2%)
Oropharyngeal pain	5 (2.3%)	3 (1.6%)
Productive cough	6 (2.8%)	2 (1.0%)
Rhinorrhoea	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Nasal dryness	3 (1.4%)	3 (1.6%)
Nasal congestion	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Respiratory failure	2 (0.9%)	3 (1.6%)
Hiccups	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Pleural effusion	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Dyspnoea exertional	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Rhinitis allergic	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Aspiration	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Haemoptysis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Increased bronchial secretion	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Interstitial lung disease	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Acute respiratory failure	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Dry throat	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Haemothorax	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lung disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Orthopnoea	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pneumomediastinum	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pneumothorax	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Respiratory tract congestion	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Sinus pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vocal cord disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Investigations	66 (30.6%)	59 (30.6%)
Weight decreased	24 (11.1%)	12 (6.2%)
Alanine aminotransferase increased	14 (6.5%)	14 (7.3%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Neutrophil count decreased	1 (0.5%)	21 (10.9%)
Aspartate aminotransferase increased	6 (2.8%)	14 (7.3%)
Blood bilirubin increased	11 (5.1%)	8 (4.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	7 (3.2%)	10 (5.2%)
White blood cell count decreased	1 (0.5%)	14 (7.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (1.4%)	4 (2.1%)
Blood creatinine increased	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Platelet count decreased	2 (0.9%)	5 (2.6%)
C-reactive protein increased	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Lymphocyte count decreased	2 (0.9%)	3 (1.6%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Blood magnesium decreased	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Troponin increased	2 (0.9%)	1 (0.5%)
White blood cell count increased	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Blood albumin decreased	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Blood alkaline phosphatase	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardiac murmur	2 (0.9%)	0 (0.0%)
International normalised ratio increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Amylase increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blood bicarbonate increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blood calcium decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Blood glucose increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Body temperature increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram ST segment depression	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Haemoglobin decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Liver function test increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Monocyte count decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Protein total decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Prothrombin time prolonged	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Staphylococcus test positive	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Transaminases increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Troponin T increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Urine output decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Wound healing normal	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	50 (23.1%)	67 (34.7%)
Anaemia	42 (19.4%)	36 (18.7%)
Neutropenia	3 (1.4%)	36 (18.7%)
Febrile neutropenia	0 (0.0%)	5 (2.6%)
Thrombocytopenia	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Leukopenia	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Iron deficiency anaemia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Eosinophilia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Leukocytosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lymphopenia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Microcytosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Neutrophilia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Polycythaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Splenic vein thrombosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	64 (29.6%)	5 (2.6%)
Melanocytic naevus	34 (15.7%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	14 (6.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Cancer pain	6 (2.8%)	2 (1.0%)
Pyogenic granuloma	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Seborrhoeic keratosis	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Acrochordon	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Malignant melanoma	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Tumour pain	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Haemangioma	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Keratoacanthoma	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Tumour associated fever	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Basal cell carcinoma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Benign neoplasm of skin	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Dysplastic naevus	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Haemangioma of skin	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Malignant melanoma in situ	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Naevus haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Papilloma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	40 (18.5%)	26 (13.5%)
Infusion related reaction	20 (9.3%)	14 (7.3%)
Fall	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Procedural pain	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Contusion	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Incision site pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Wound	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Abdominal injury	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Anal injury	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anastomotic ulcer	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Epicondylitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Femur fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal anastomotic leak	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal stoma complication	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hip fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Humerus fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lip injury	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Overdose	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Radiation inflammation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Rib fracture	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Road traffic accident	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Spinal fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Stoma complication	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Stoma site discomfort	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Stoma site erythema	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Stoma site irritation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Sunburn	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tendon rupture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Traumatic haematoma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	42 (19.4%)	17 (8.8%)
Haematuria	6 (2.8%)	4 (2.1%)
Dysuria	7 (3.2%)	2 (1.0%)
Pollakiuria	8 (3.7%)	0 (0.0%)
Proteinuria	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Urinary incontinence	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Acute kidney injury	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Hydronephrosis	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Urinary retention	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Bladder spasm	2 (0.9%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Nephrolithiasis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Nocturia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Renal colic	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Renal failure	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Urinary tract obstruction	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Chromaturia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Chronic kidney disease	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Glycosuria	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypertonic bladder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Leukocyturia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Polyuria	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Prerenal failure	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Strangury	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urinary hesitation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urogenital fistula	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	39 (18.1%)	17 (8.8%)
Insomnia	24 (11.1%)	13 (6.7%)
Anxiety	10 (4.6%)	5 (2.6%)
Depression	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Sleep disorder	5 (2.3%)	0 (0.0%)
Depressed mood	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Irritability	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Libido decreased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Restlessness	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Stress	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eye disorders	43 (19.9%)	9 (4.7%)
Dry eye	10 (4.6%)	3 (1.6%)
Vision blurred	10 (4.6%)	1 (0.5%)
Eye pain	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Lacrimation increased	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Visual impairment	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Vitreous floaters	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Eye pruritus	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Erythema of eyelid	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Photophobia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Visual acuity reduced	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Xerophthalmia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Accommodation disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blepharitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cataract	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Conjunctival haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Conjunctival hyperaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Episcleritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Eye irritation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid oedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid ptosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid rash	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Macular oedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ocular discomfort	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Retinal detachment	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Retinal drusen	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Staphyloma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	30 (13.9%)	17 (8.8%)
Hypertension	8 (3.7%)	6 (3.1%)
Hypotension	9 (4.2%)	3 (1.6%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Deep vein thrombosis	4 (1.9%)	3 (1.6%)
Hot flush	6 (2.8%)	0 (0.0%)
Flushing	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Jugular vein thrombosis	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Subclavian vein thrombosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Arteriosclerosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Embolism	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lymphoedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Peripheral artery stenosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Peripheral ischaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Shock	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Vasodilatation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	24 (11.1%)	10 (5.2%)
Atrial fibrillation	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Sinus tachycardia	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Tachycardia	5 (2.3%)	1 (0.5%)
Palpitations	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Pericardial effusion	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Angina pectoris	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acute myocardial infarction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Atrial flutter	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Atrioventricular block	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Coronary artery disease	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Extrasystoles	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pericarditis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatobiliary disorders	18 (8.3%)	9 (4.7%)
Bile duct obstruction	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Hypertransaminasaemia	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Jaundice	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Hepatic pain	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Bile duct stenosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Biliary dilatation	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cholangitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cholestasis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Biliary dyskinesia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cholangitis acute	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatic failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatic function abnormal	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	17 (7.9%)	4 (2.1%)
Pelvic pain	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Erectile dysfunction	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Vaginal haemorrhage	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Menorrhagia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Metrorrhagia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Testicular pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Balanoposthitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Breast cyst	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Breast mass	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cervix disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Endometrial hyperplasia	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Endometrial thickening	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Haematospermia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Painful erection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Penile oedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Semen discolouration	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	7 (3.2%)	3 (1.6%)
Vertigo	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Ear discomfort	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ear pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypoacusis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tinnitus	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	6 (2.8%)	2 (1.0%)
Drug hypersensitivity	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Anaphylactic reaction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Contrast media allergy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Acrokeratosis verruciformis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ichthyosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Thyroid dermatopathy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Product issues	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Device occlusion	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Analgesic therapy	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Serious Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Gastrointestinal disorders	36 (16.7%)	35 (18.1%)
Intestinal obstruction	11 (5.1%)	7 (3.6%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	10 (5.2%)
Abdominal pain	5 (2.3%)	4 (2.1%)
Ileus	4 (1.9%)	4 (2.1%)
Small intestinal obstruction	3 (1.4%)	4 (2.1%)
Subileus	2 (0.9%)	4 (2.1%)
Vomiting	2 (0.9%)	4 (2.1%)
Large intestinal obstruction	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Large intestine perforation	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Nausea	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Ascites	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Constipation	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Enterocolitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Abdominal hernia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Abdominal pain upper	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Anal haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Duodenal obstruction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal obstruction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Impaired gastric emptying	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Melaena	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pancreatitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Proctalgia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Proctitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	20 (9.3%)	16 (8.3%)
Urinary tract infection	5 (2.3%)	1 (0.5%)
Sepsis	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Pneumonia	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Septic shock	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Urosepsis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Abdominal abscess	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Abdominal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Abscess limb	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal abscess	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacterial sepsis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Biliary tract infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Campylobacter gastroenteritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Device related infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Device related sepsis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Enteritis infectious	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Escherichia bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Febrile infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Herpes simplex	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Infectious colitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lung infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Peritonitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pyelonephritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Respiratory tract infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Skin infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	7 (3.2%)	9 (4.7%)
Pain	1 (0.5%)	3 (1.6%)
General physical health deterioration	1 (0.5%)	2 (1.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Serious Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Asthenia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pyrexia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Catheter site thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Fatigue	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal complication associated with device	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Non-cardiac chest pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Perforation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (3.2%)	9 (4.7%)
Pulmonary embolism	3 (1.4%)	5 (2.6%)
Respiratory failure	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Aspiration	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Haemoptysis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Interstitial lung disease	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pneumomediastinum	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pneumothorax	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	7 (3.2%)	5 (2.6%)
Bile duct obstruction	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Cholangitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Jaundice	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Bile duct stenosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Biliary dilatation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cholangitis acute	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatic failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatic function abnormal	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (4.2%)	3 (1.6%)
Cancer pain	5 (2.3%)	1 (0.5%)
Malignant melanoma	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Tumour associated fever	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Tumour pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	7 (3.2%)	4 (2.1%)
Acute kidney injury	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Hydronephrosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Prerenal failure	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal colic	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urinary retention	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urinary tract obstruction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (1.9%)	5 (2.6%)
Hypokalaemia	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Dehydration	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hyponatraemia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Decreased appetite	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hypercalcaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hypoalbuminaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Malnutrition	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cardiac disorders	6 (2.8%)	2 (1.0%)
Atrial fibrillation	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acute myocardial infarction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pericardial effusion	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pericarditis	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Serious Adverse Event by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (1.9%)	4 (2.1%)
Infusion related reaction	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Anastomotic ulcer	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Radiation inflammation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Rib fracture	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0%)	7 (3.6%)
Febrile neutropenia	0 (0.0%)	5 (2.6%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Neutropenia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Back pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Bone pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Fistula	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Muscle tightness	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Periostitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	4 (1.9%)	3 (1.6%)
Cerebral ischaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cognitive disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Epilepsy	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatic encephalopathy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Spinal cord compression	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Syncope	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Drug hypersensitivity	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Anaphylactic reaction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Investigations	5 (2.3%)	0 (0.0%)
Blood bilirubin increased	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Body temperature increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
International normalised ratio increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Neutrophil count decreased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Deep vein thrombosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypertension	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Jugular vein thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Peripheral artery stenosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vertigo	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pelvic pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Analgesic therapy	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Gastrointestinal disorders	42 (19.4%)	52 (26.9%)
Diarrhoea	6 (2.8%)	20 (10.4%)
Abdominal pain	7 (3.2%)	10 (5.2%)
Intestinal obstruction	10 (4.6%)	5 (2.6%)
Vomiting	3 (1.4%)	6 (3.1%)
Small intestinal obstruction	3 (1.4%)	5 (2.6%)
Ileus	4 (1.9%)	3 (1.6%)
Large intestinal obstruction	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Stomatitis	0 (0.0%)	4 (2.1%)
Subileus	0 (0.0%)	4 (2.1%)
Abdominal pain upper	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Large intestine perforation	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Ascites	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Constipation	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Enterocolitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Proctalgia	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Abdominal distension	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Abdominal hernia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Anal incontinence	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Colitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Duodenal obstruction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal obstruction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Impaired gastric emptying	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Intestinal perforation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Melaena	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pancreatitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Proctitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	24 (11.1%)	29 (15.0%)
Asthenia	8 (3.7%)	10 (5.2%)
Fatigue	9 (4.2%)	9 (4.7%)
General physical health deterioration	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Pain	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Pyrexia	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Chills	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal complication associated with device	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Malaise	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Non-cardiac chest pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Perforation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Blood and lymphatic system disorders	14 (6.5%)	37 (19.2%)
Anaemia	12 (5.6%)	13 (6.7%)
Neutropenia	2 (0.9%)	20 (10.4%)
Febrile neutropenia	0 (0.0%)	5 (2.6%)
Investigations	20 (9.3%)	30 (15.5%)
Neutrophil count decreased	1 (0.5%)	16 (8.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (1.9%)	4 (2.1%)
White blood cell count decreased	0 (0.0%)	8 (4.1%)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Blood bilirubin increased	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.5%)	3 (1.6%)
C-reactive protein increased	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.9%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Platelet count decreased	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Amylase increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blood creatinine increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Body temperature increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac murmur	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
International normalised ratio increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Urine output decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Weight decreased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
White blood cell count increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	22 (10.2%)	20 (10.4%)
Urinary tract infection	5 (2.3%)	2 (1.0%)
Sepsis	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Pneumonia	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Septic shock	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Respiratory tract infection	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Abdominal abscess	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Abdominal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Abscess limb	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal abscess	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacterial infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bacterial sepsis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Biliary tract infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Campylobacter gastroenteritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cellulitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Device related infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Enteritis infectious	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Escherichia bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Febrile infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastroenteritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Infectious colitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lower respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lung infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Oral candidiasis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Peritonitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pyelonephritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Rash pustular	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Skin infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Staphylococcal bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tooth infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Urosepsis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	18 (8.3%)	22 (11.4%)
Decreased appetite	3 (1.4%)	6 (3.1%)
Hypokalaemia	2 (0.9%)	6 (3.1%)
Hyponatraemia	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	5 (2.6%)
Hypomagnesaemia	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Dehydration	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Hypophosphataemia	1 (0.5%)	2 (1.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Hyperglycaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Malnutrition	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hypercalcaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperkalaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hyperlipasaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hyperuricaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypoalbuminaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (4.2%)	16 (8.3%)
Pulmonary embolism	3 (1.4%)	9 (4.7%)
Dyspnoea	2 (0.9%)	6 (3.1%)
Respiratory failure	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Aspiration	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cough	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hiccups	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Interstitial lung disease	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lung disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pneumomediastinum	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (3.2%)	12 (6.2%)
Dermatitis acneiform	1 (0.5%)	5 (2.6%)
Rash	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Erythema	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acne	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Actinic keratosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Decubitus ulcer	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Dry skin	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pain of skin	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Rash macular	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Rash papular	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Yellow skin	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	8 (3.7%)	10 (5.2%)
Hypertension	3 (1.4%)	5 (2.6%)
Deep vein thrombosis	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Hypotension	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Jugular vein thrombosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Embolism	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Peripheral artery stenosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Shock	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Subclavian vein thrombosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (6.0%)	4 (2.1%)
Back pain	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Arthralgia	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal chest pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Bone pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Fistula	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Flank pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Muscle tightness	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Myalgia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Osteoarthritis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Periostitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	10 (4.6%)	5 (2.6%)
Bile duct obstruction	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Jaundice	2 (0.9%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Bile duct stenosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Biliary dilatation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cholangitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cholangitis acute	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatic failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatic function abnormal	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatic pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypertransaminasaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	10 (4.6%)	3 (1.6%)
Neuropathy peripheral	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Dysaesthesia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Spinal cord compression	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cerebral ischaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cognitive disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Epilepsy	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatic encephalopathy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Neurotoxicity	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Syncope	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	8 (3.7%)	4 (2.1%)
Acute kidney injury	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Hydronephrosis	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Urinary tract obstruction	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Nephrolithiasis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Renal colic	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urinary retention	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	8 (3.7%)	2 (1.0%)
Atrial fibrillation	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Tachycardia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Acute myocardial infarction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pericardial effusion	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pericarditis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Sinus tachycardia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (3.7%)	2 (1.0%)
Cancer pain	5 (2.3%)	1 (0.5%)
Malignant melanoma	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Tumour pain	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (2.3%)	3 (1.6%)
Infusion related reaction	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Anastomotic ulcer	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Femur fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Procedural pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Radiation inflammation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Spinal fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Anaphylactic reaction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Drug hypersensitivity	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Eye disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Retinal detachment	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Psychiatric disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Anxiety	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pelvic pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	157 (72.7%)	129 (66.8%)
Dermatitis acneiform	64 (29.6%)	72 (37.3%)
Rash	32 (14.8%)	25 (13.0%)
Dry skin	28 (13.0%)	15 (7.8%)
Pruritus	24 (11.1%)	10 (5.2%)
Alopecia	9 (4.2%)	21 (10.9%)
Rash maculo-papular	19 (8.8%)	11 (5.7%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	10 (4.6%)	15 (7.8%)
Skin fissures	9 (4.2%)	13 (6.7%)
Skin lesion	17 (7.9%)	3 (1.6%)
Skin hyperpigmentation	16 (7.4%)	2 (1.0%)
Erythema	12 (5.6%)	3 (1.6%)
Pruritus generalised	11 (5.1%)	3 (1.6%)
Hyperkeratosis	12 (5.6%)	0 (0.0%)
Rash macular	4 (1.9%)	8 (4.1%)
Rash papular	6 (2.8%)	3 (1.6%)
Acne	5 (2.3%)	3 (1.6%)
Rash erythematous	7 (3.2%)	1 (0.5%)
Hyperhidrosis	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Onychoclasis	6 (2.8%)	0 (0.0%)
Pain of skin	5 (2.3%)	1 (0.5%)
Hypertrichosis	5 (2.3%)	0 (0.0%)
Nail disorder	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Night sweats	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Skin toxicity	2 (0.9%)	3 (1.6%)
Melanosis	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Rash pruritic	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Dermatitis	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Skin mass	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Skin ulcer	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Blister	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Dermal cyst	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Dermatitis contact	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Dermatitis exfoliative generalised	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Eczema	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hirsutism	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Onychomadesis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Papule	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Photosensitivity reaction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pigmentation disorder	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Skin discolouration	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Xeroderma	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Actinic keratosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cold sweat	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Decubitus ulcer	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Drug eruption	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ecchymosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ephelides	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Generalised erythema	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hair growth abnormal	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ingrowing nail	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Intertrigo	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Keratosis pilaris	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Macule	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Madarosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail discolouration	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail dystrophy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail fold inflammation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nail ridging	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Rash generalised	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Skin exfoliation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Skin irritation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Skin reaction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Solar lentigo	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Stasis dermatitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Trichorrhexis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Umbilical erythema	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Urticaria	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	134 (62.0%)	108 (56.0%)
Nausea	81 (37.5%)	81 (42.0%)
Diarrhoea	77 (35.6%)	74 (38.3%)
Vomiting	56 (25.9%)	55 (28.5%)
Abdominal pain	53 (24.5%)	44 (22.8%)
Constipation	39 (18.1%)	37 (19.2%)
Stomatitis	13 (6.0%)	41 (21.2%)
Abdominal pain upper	20 (9.3%)	14 (7.3%)
Abdominal distension	16 (7.4%)	7 (3.6%)
Dry mouth	9 (4.2%)	8 (4.1%)
Dyspepsia	9 (4.2%)	7 (3.6%)
Haemorrhoids	7 (3.2%)	6 (3.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.8%)	6 (3.1%)
Flatulence	6 (2.8%)	3 (1.6%)
Haematochezia	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Intestinal obstruction	4 (1.9%)	3 (1.6%)
Mouth ulceration	2 (0.9%)	5 (2.6%)
Rectal haemorrhage	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Ascites	2 (0.9%)	4 (2.1%)
Abdominal pain lower	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Dysphagia	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Abdominal discomfort	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Anal fissure	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Anal haemorrhage	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Faeces discoloured	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Gastritis	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Ileus	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Proctalgia	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Rectal tenesmus	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Salivary hypersecretion	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Toothache	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Anal incontinence	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Chronic gastritis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Epigastric discomfort	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Gingival bleeding	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Glossitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Oesophagitis	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Oral disorder	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Oral pain	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Subileus	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal fissure haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Anal fistula	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anal spasm	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Apical granuloma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cheilitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Dental caries	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Duodenitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Dyschezia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Enteritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Faecaloma	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Faeces soft	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Frequent bowel movements	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastric haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastritis haemorrhagic	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Glossodynia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Impaired gastric emptying	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Large intestine perforation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lip pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Mesenteric vein thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Mouth haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oesophageal pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oesophageal spasm	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Periodontal disease	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Plicated tongue	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Proctitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Small intestinal obstruction	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tongue blistering	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tongue ulceration	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	136 (63.0%)	91 (47.2%)
Fatigue	63 (29.2%)	45 (23.3%)
Asthenia	44 (20.4%)	43 (22.3%)
Pyrexia	37 (17.1%)	27 (14.0%)
Oedema peripheral	23 (10.6%)	13 (6.7%)
Malaise	6 (2.8%)	10 (5.2%)
Non-cardiac chest pain	6 (2.8%)	3 (1.6%)
Pain	9 (4.2%)	0 (0.0%)
Chills	5 (2.3%)	3 (1.6%)
Mucosal inflammation	3 (1.4%)	3 (1.6%)
Xerosis	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Generalised oedema	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Chest pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Influenza like illness	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Localised oedema	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Peripheral swelling	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Axillary pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Catheter site pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Catheter site thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cyst	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Facial pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Feeling cold	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Feeling hot	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hyperthermia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Impaired healing	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Inflammation	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Injection site reaction	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Medical device site pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Mucosal pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Mucosal toxicity	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nodule	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oedema	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	83 (38.4%)	69 (35.8%)
Decreased appetite	64 (29.6%)	50 (25.9%)
Hypomagnesaemia	24 (11.1%)	16 (8.3%)
Hypokalaemia	11 (5.1%)	21 (10.9%)
Hyperglycaemia	7 (3.2%)	4 (2.1%)
Hypoalbuminaemia	5 (2.3%)	6 (3.1%)
Dehydration	2 (0.9%)	7 (3.6%)
Hyponatraemia	5 (2.3%)	4 (2.1%)
Hypocalcaemia	4 (1.9%)	4 (2.1%)
Hypophosphataemia	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Iron deficiency	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Hypercreatininaemia	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Vitamin D deficiency	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hypercalcaemia	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Hypercholesterolaemia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Hyperkalaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acidosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperamylasaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypophagia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Malnutrition	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	109 (50.5%)	41 (21.2%)
Back pain	25 (11.6%)	25 (13.0%)
Arthralgia	46 (21.3%)	3 (1.6%)
Myalgia	32 (14.8%)	4 (2.1%)
Musculoskeletal pain	29 (13.4%)	5 (2.6%)
Pain in extremity	25 (11.6%)	2 (1.0%)
Muscle spasms	5 (2.3%)	4 (2.1%)
Musculoskeletal chest pain	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Neck pain	2 (0.9%)	3 (1.6%)
Periarthritis	5 (2.3%)	0 (0.0%)
Spinal pain	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Bone pain	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Muscular weakness	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Flank pain	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Groin pain	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Joint stiffness	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Joint swelling	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Dactylitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Hypercreatinaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Osteoarthritis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Pain in jaw	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Tendonitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Arthritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Bursitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Enthesopathy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Fistula	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Foot deformity	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Osteoporosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pathological fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Rotator cuff syndrome	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Synovial cyst	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	96 (44.4%)	42 (21.8%)
Headache	43 (19.9%)	5 (2.6%)
Dizziness	16 (7.4%)	16 (8.3%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Dysgeusia	10 (4.6%)	8 (4.1%)
Neuropathy peripheral	7 (3.2%)	5 (2.6%)
Restless legs syndrome	10 (4.6%)	1 (0.5%)
Paraesthesia	9 (4.2%)	1 (0.5%)
Peripheral sensory neuropathy	5 (2.3%)	4 (2.1%)
Lethargy	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Neurotoxicity	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Sciatica	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Aphonia	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Hypoaesthesia	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Balance disorder	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Burning sensation	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Migraine	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Neuralgia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Polyneuropathy	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Somnolence	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Tremor	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Visual field defect	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cerebral infarction	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Cholinergic syndrome	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Dizziness postural	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Dysaesthesia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hemiparesis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperaesthesia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypotonia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Peroneal nerve palsy	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Post herpetic neuralgia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Presyncope	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Syncope	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vocal cord paralysis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	77 (35.6%)	48 (24.9%)
Paronychia	12 (5.6%)	19 (9.8%)
Upper respiratory tract infection	8 (3.7%)	9 (4.7%)
Nasopharyngitis	13 (6.0%)	3 (1.6%)
Urinary tract infection	12 (5.6%)	4 (2.1%)
Conjunctivitis	11 (5.1%)	3 (1.6%)
Influenza	8 (3.7%)	2 (1.0%)
Herpes zoster	7 (3.2%)	2 (1.0%)
Folliculitis	5 (2.3%)	2 (1.0%)
Rash pustular	3 (1.4%)	4 (2.1%)
Fungal skin infection	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Respiratory tract infection	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Gingivitis	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Pneumonia	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Bronchitis	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Lower respiratory tract infection	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Rhinitis	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Angular cheilitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Cystitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Herpes virus infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Laryngitis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Nail infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Onychomycosis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Oral herpes	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Skin infection	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Wound infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Carbuncle	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Device related sepsis	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Escherichia bacteraemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Fungaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Fungal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Fungal oesophagitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Furuncle	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis viral	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal fungal infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal viral infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Genital herpes	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Genital herpes simplex	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Genital infection fungal	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Helicobacter gastritis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hordeolum	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Infected bite	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Localised infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lung infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Mucosal infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Oral candidiasis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Oral fungal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Parainfluenzae virus infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Penile infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Periodontitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Periorbital cellulitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Postoperative wound infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pyelonephritis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Sinusitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tinea capitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tinea pedis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tongue fungal infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tonsillitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tooth infection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urosepsis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Viral infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**73 (33.8%)**	**36 (18.7%)**
Dyspnoea	26 (12.0%)	14 (7.3%)
Cough	19 (8.8%)	11 (5.7%)
Epistaxis	15 (6.9%)	8 (4.1%)
Dysphonia	12 (5.6%)	3 (1.6%)
Oropharyngeal pain	5 (2.3%)	3 (1.6%)
Productive cough	6 (2.8%)	2 (1.0%)
Rhinorrhoea	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Nasal dryness	3 (1.4%)	3 (1.6%)
Nasal congestion	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Pleural effusion	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Dyspnoea exertional	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Hiccups	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Rhinitis allergic	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Haemoptysis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Increased bronchial secretion	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Respiratory failure	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acute respiratory failure	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Dry throat	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Haemothorax	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Interstitial lung disease	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Orthopnoea	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pneumothorax	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pulmonary embolism	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Respiratory tract congestion	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Sinus pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vocal cord disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Investigations	46 (21.3%)	29 (15.0%)
Weight decreased	23 (10.6%)	12 (6.2%)
Alanine aminotransferase increased	13 (6.0%)	10 (5.2%)
Aspartate aminotransferase increased	5 (2.3%)	11 (5.7%)
Blood bilirubin increased	7 (3.2%)	7 (3.6%)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (1.4%)	6 (3.1%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (1.4%)	4 (2.1%)
White blood cell count decreased	1 (0.5%)	6 (3.1%)
Blood creatinine increased	5 (2.3%)	1 (0.5%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	5 (2.6%)
Lymphocyte count decreased	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Platelet count decreased	0 (0.0%)	4 (2.1%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Blood magnesium decreased	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Troponin increased	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Blood albumin decreased	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Blood alkaline phosphatase	2 (0.9%)	0 (0.0%)
C-reactive protein increased	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.9%)	0 (0.0%)
White blood cell count increased	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Aspartate aminotransferase	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blood bicarbonate increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blood calcium decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Blood glucose increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac murmur	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Electrocardiogram ST segment depression	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Haemoglobin decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
International normalised ratio increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Liver function test increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Monocyte count decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Protein total decreased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Prothrombin time prolonged	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Staphylococcus test positive	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Transaminases increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Troponin T increased	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Wound healing normal	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	36 (16.7%)	30 (15.5%)
Anaemia	30 (13.9%)	23 (11.9%)
Neutropenia	1 (0.5%)	16 (8.3%)
Thrombocytopenia	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Leukopenia	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Iron deficiency anaemia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Eosinophilia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Leukocytosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lymphopenia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Microcytosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Neutrophilia	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Polycythaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Splenic vein thrombosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	56 (25.9%)	3 (1.6%)
Melanocytic naevus	34 (15.7%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	14 (6.5%)	0 (0.0%)
Pyogenic granuloma	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Seborrhoeic keratosis	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Acrochordon	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Cancer pain	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Haemangioma	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Keratoacanthoma	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Tumour associated fever	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Basal cell carcinoma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Benign neoplasm of skin	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Dysplastic naevus	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Haemangioma of skin	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Malignant melanoma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Malignant melanoma in situ	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Naevus haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Papilloma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tumour pain	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	35 (16.2%)	23 (11.9%)
Infusion related reaction	18 (8.3%)	13 (6.7%)
Fall	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Contusion	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Incision site pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Procedural pain	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Wound	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Abdominal injury	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Anal injury	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Epicondylitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal anastomotic leak	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal stoma complication	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hip fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Humerus fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lip injury	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Overdose	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Rib fracture	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Road traffic accident	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Stoma complication	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Stoma site discomfort	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Stoma site erythema	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Stoma site irritation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Sunburn	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Tendon rupture	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Traumatic haematoma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	38 (17.6%)	17 (8.8%)
Insomnia	24 (11.1%)	13 (6.7%)
Anxiety	9 (4.2%)	5 (2.6%)
Depression	4 (1.9%)	1 (0.5%)
Sleep disorder	5 (2.3%)	0 (0.0%)
Depressed mood	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Irritability	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Libido decreased	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Restlessness	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Stress	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eye disorders	42 (19.4%)	9 (4.7%)
Dry eye	10 (4.6%)	3 (1.6%)
Vision blurred	10 (4.6%)	1 (0.5%)
Eye pain	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Lacrimation increased	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Visual impairment	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Vitreous floaters	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Eye pruritus	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Erythema of eyelid	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Photophobia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Visual acuity reduced	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Xerophthalmia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Accommodation disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Blepharitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cataract	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Conjunctival haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Conjunctival hyperaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Episcleritis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Eye irritation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid oedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid ptosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Eyelid rash	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Macular oedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ocular discomfort	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Retinal drusen	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Staphyloma	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	34 (15.7%)	13 (6.7%)
Haematuria	6 (2.8%)	4 (2.1%)
Dysuria	7 (3.2%)	2 (1.0%)
Pollakiuria	8 (3.7%)	0 (0.0%)
Proteinuria	6 (2.8%)	1 (0.5%)
Urinary incontinence	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Bladder spasm	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Hydronephrosis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Nocturia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Urinary retention	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Chromaturia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Chronic kidney disease	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Glycosuria	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypertonic bladder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Leukocyturia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nephrolithiasis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Polyuria	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Prerenal failure	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal colic	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Renal failure	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Strangury	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urinary hesitation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Urogenital fistula	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	22 (10.2%)	7 (3.6%)
Hypotension	7 (3.2%)	3 (1.6%)
Hot flush	6 (2.8%)	0 (0.0%)
Hypertension	5 (2.3%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Deep vein thrombosis	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Flushing	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Arteriosclerosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperaemia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Jugular vein thrombosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Lymphoedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Subclavian vein thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Vasodilatation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	16 (7.4%)	8 (4.1%)
Sinus tachycardia	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Atrial fibrillation	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Palpitations	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Tachycardia	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Angina pectoris	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Pericardial effusion	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Atrial flutter	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Atrioventricular block	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Coronary artery disease	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Extrasystoles	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	16 (7.4%)	4 (2.1%)
Erectile dysfunction	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Pelvic pain	3 (1.4%)	0 (0.0%)
Vaginal haemorrhage	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Menorrhagia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Metrorrhagia	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Testicular pain	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Balanoposthitis	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Breast cyst	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Breast mass	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cervix disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Endometrial hyperplasia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Endometrial thickening	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Haematospermia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Painful erection	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Penile oedema	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Semen discolouration	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatobiliary disorders	8 (3.7%)	4 (2.1%)
Hypertransaminasaemia	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Cholestasis	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Hepatic pain	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Biliary dilatation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Biliary dyskinesia	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cholangitis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Jaundice	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	7 (3.2%)	3 (1.6%)
Vertigo	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Ear discomfort	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ear pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hypoacusis	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Tinnitus	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Drug hypersensitivity	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Contrast media allergy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Acrokeratosis verruciformis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ichthyosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Thyroid dermatopathy	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Product issues	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Device occlusion	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Analgesic therapy	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Subjects with events	24 (11.1%)	64 (29.6%)	101 (46.8%)	14 (6.5%)	9 (4.2%)	212 (98.1%)
Gastrointestinal disorders	67 (31.0%)	67 (31.0%)	35 (16.2%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)	176 (81.5%)
Diarrhoea	56 (25.9%)	21 (9.7%)	6 (2.8%)	0	0	83 (38.4%)
Nausea	49 (22.7%)	32 (14.8%)	1 (0.5%)	0	0	82 (38.0%)
Vomiting	35 (16.2%)	21 (9.7%)	3 (1.4%)	0	0	59 (27.3%)
Abdominal pain	32 (14.8%)	21 (9.7%)	7 (3.2%)	0	0	60 (27.8%)
Constipation	28 (13.0%)	11 (5.1%)	0	0	0	39 (18.1%)
Stomatitis	10 (4.6%)	3 (1.4%)	0	0	0	13 (6.0%)
Abdominal pain upper	13 (6.0%)	7 (3.2%)	2 (0.9%)	0	0	22 (10.2%)
Abdominal distension	12 (5.6%)	4 (1.9%)	0	0	0	16 (7.4%)
Intestinal obstruction	0	4 (1.9%)	8 (3.7%)	0	2 (0.9%)	14 (6.5%)
Dry mouth	8 (3.7%)	1 (0.5%)	0	0	0	9 (4.2%)
Dyspepsia	5 (2.3%)	4 (1.9%)	0	0	0	9 (4.2%)
Haemorrhoids	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	7 (3.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (0.9%)	4 (1.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
Ileus	0	0	4 (1.9%)	0	0	4 (1.9%)
Flatulence	5 (2.3%)	1 (0.5%)	0	0	0	6 (2.8%)
Small intestinal obstruction	0	0	3 (1.4%)	0	0	3 (1.4%)
Ascites	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Haematochezia	6 (2.8%)	0	0	0	0	6 (2.8%)
Mouth ulceration	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Rectal haemorrhage	5 (2.3%)	1 (0.5%)	0	0	0	6 (2.8%)
Subileus	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
Abdominal pain lower	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
Haemorrhoidal haemorrhage	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Proctalgia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Anal haemorrhage	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Dysphagia	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Large intestinal obstruction	0	0	4 (1.9%)	0	0	4 (1.9%)
Large intestine perforation	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Abdominal discomfort	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Anal fissure	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Anal incontinence	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Faeces discoloured	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Gastritis	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
Rectal tenesmus	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Salivary hypersecretion	0	0	0	0	0	0
Toothache	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Chronic gastritis	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Enterocolitis	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Epigastric discomfort	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Gingival bleeding	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Glossitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Impaired gastric emptying	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Oesophagitis	0	0	0	0	0	0
Oral disorder	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Oral pain	0	0	0	0	0	0
Proctitis	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Abdominal hernia	0	0	0	0	0	0
Abdominal tenderness	0	0	0	0	0	0
Anal fissure haemorrhage	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Anal fistula	0	0	0	0	0	0
Anal spasm	0	0	0	0	0	0
Apical granuloma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cheilitis	0	0	0	0	0	0
Colitis	0	0	0	0	0	0
Dental caries	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Duodenal obstruction	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Duodenitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Dyschezia	0	0	0	0	0	0
Enteritis	0	0	0	0	0	0
Faecaloma	0	0	0	0	0	0
Faeces soft	0	0	0	0	0	0
Frequent bowel movements	0	0	0	0	0	0
Gastric haemorrhage	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Gastritis haemorrhagic	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorder	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal obstruction	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal pain	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	0	0	0	0	0	0
Intestinal perforation	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Lip pain	0	0	0	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Melaena	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Mesenteric vein thrombosis	0	0	0	0	0	0
Mouth haemorrhage	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Oesophageal pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Oesophageal spasm	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Pancreatitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Periodontal disease	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Plicated tongue	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Tongue blistering	0	0	0	0	0	0
Tongue ulceration	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	116 (53.7%)	41 (19.0%)	7 (3.2%)	0	0	164 (75.9%)
Dermatitis acneiform	49 (22.7%)	15 (6.9%)	1 (0.5%)	0	0	65 (30.1%)
Rash	30 (13.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	32 (14.8%)
Dry skin	22 (10.2%)	6 (2.8%)	0	0	0	28 (13.0%)
Pruritus	20 (9.3%)	4 (1.9%)	0	0	0	24 (11.1%)
Alopecia	9 (4.2%)	0	0	0	0	9 (4.2%)
Rash maculo-papular	18 (8.3%)	1 (0.5%)	0	0	0	19 (8.8%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	8 (3.7%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	11 (5.1%)
Skin fissures	9 (4.2%)	0	0	0	0	9 (4.2%)
Skin lesion	13 (6.0%)	4 (1.9%)	0	0	0	17 (7.9%)
Skin hyperpigmentation	16 (7.4%)	0	0	0	0	16 (7.4%)
Erythema	12 (5.6%)	0	1 (0.5%)	0	0	13 (6.0%)
Pruritus generalised	9 (4.2%)	2 (0.9%)	0	0	0	11 (5.1%)
Rash macular	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
Hyperkeratosis	10 (4.6%)	2 (0.9%)	0	0	0	12 (5.6%)
Rash papular	5 (2.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	7 (3.2%)
Acne	5 (2.3%)	0	0	0	0	5 (2.3%)
Rash erythematous	6 (2.8%)	1 (0.5%)	0	0	0	7 (3.2%)
Pain of skin	5 (2.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	6 (2.8%)
Hyperhidrosis	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Onychoclasis	6 (2.8%)	0	0	0	0	6 (2.8%)
Hypertrichosis	5 (2.3%)	0	0	0	0	5 (2.3%)
Nail disorder	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Night sweats	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Skin toxicity	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Melanosis	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Rash pruritic	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Dermatitis	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Skin mass	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Skin ulcer	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
Actinic keratosis	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Blister	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Decubitus ulcer	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Dermal cyst	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Dermatitis contact	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Dermatitis exfoliative generalised	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eczema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hirsutism	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Onychomadesis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Papule	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Photosensitivity reaction	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pigmentation disorder	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Skin discolouration	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Xeroderma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cold sweat	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Drug eruption	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ecchymosis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Ephelides	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Generalised erythema	0	0	0	0	0	0
Hair growth abnormal	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ingrowing nail	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Intertrigo	0	0	0	0	0	0
Keratosis pilaris	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Macule	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Madarosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Nail discolouration	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Nail dystrophy	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Nail fold inflammation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Nail ridging	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Rash generalised	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Skin exfoliation	0	0	0	0	0	0
Skin irritation	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Skin reaction	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Solar lentigo	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Stasis dermatitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Trichorrhexis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Umbilical erythema	0	0	0	0	0	0
Urticaria	0	0	0	0	0	0
Yellow skin	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	83 (38.4%)	53 (24.5%)	23 (10.6%)	0	1 (0.5%)	160 (74.1%)
Fatigue	36 (16.7%)	27 (12.5%)	9 (4.2%)	0	0	72 (33.3%)
Asthenia	29 (13.4%)	15 (6.9%)	8 (3.7%)	0	0	52 (24.1%)
Pyrexia	31 (14.4%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)	0	0	40 (18.5%)
Oedema peripheral	14 (6.5%)	9 (4.2%)	0	0	0	23 (10.6%)
Malaise	2 (0.9%)	4 (1.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
Pain	6 (2.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	10 (4.6%)
Non-cardiac chest pain	4 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	7 (3.2%)
Chills	5 (2.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	6 (2.8%)
Mucosal inflammation	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
General physical health deterioration	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Xerosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Generalised oedema	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Chest pain	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Influenza like illness	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Localised oedema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Peripheral swelling	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Axillary pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Catheter site pain	0	0	0	0	0	0
Catheter site thrombosis	0	0	0	0	0	0

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Cyst	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Facial pain	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Feeling cold	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Feeling hot	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal complication associated with device	0	0	0	0	0	0
Hyperthermia	0	0	0	0	0	0
Impaired healing	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Inflammation	0	0	0	0	0	0
Injection site reaction	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Medical device site pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mucosal pain	0	0	0	0	0	0
Mucosal toxicity	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Nodule	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Oedema	0	0	0	0	0	0
Perforation	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	49 (22.7%)	34 (15.7%)	17 (7.9%)	1 (0.5%)	0	101 (46.8%)
Decreased appetite	35 (16.2%)	29 (13.4%)	3 (1.4%)	0	0	67 (31.0%)
Hypomagnesaemia	21 (9.7%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	25 (11.6%)
Hypokalaemia	9 (4.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	13 (6.0%)
Hyponatraemia	5 (2.3%)	0	4 (1.9%)	0	0	9 (4.2%)
Hyperglycaemia	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	8 (3.7%)
Hypocalcaemia	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Dehydration	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0	0	4 (1.9%)
Hypoalbuminaemia	2 (0.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	6 (2.8%)
Hypophosphataemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Iron deficiency	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
Hypercalcaemia	0	0	0	0	0	0
Hypercreatininaemia	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
Hyperkalaemia	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Malnutrition	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Vitamin D deficiency	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.4%)
Diabetes mellitus	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hypercholesterolaemia	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Acidosis	0	0	0	0	0	0
Hyperamylasaemia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hyperlipasaemia	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hyperuricaemia	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hypophagia	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	35 (16.2%)	42 (19.4%)	18 (8.3%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	99 (45.8%)
Paronychia	8 (3.7%)	4 (1.9%)	0	0	0	12 (5.6%)
Urinary tract infection	3 (1.4%)	9 (4.2%)	5 (2.3%)	0	0	17 (7.9%)
Upper respiratory tract infection	6 (2.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	8 (3.7%)
Nasopharyngitis	10 (4.6%)	3 (1.4%)	0	0	0	13 (6.0%)
Conjunctivitis	7 (3.2%)	4 (1.9%)	0	0	0	11 (5.1%)
Influenza	4 (1.9%)	4 (1.9%)	0	0	0	8 (3.7%)
Herpes zoster	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	7 (3.2%)
Rash pustular	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	4 (1.9%)
Folliculitis	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	5 (2.3%)
Pneumonia	0	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	5 (2.3%)
Respiratory tract infection	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	5 (2.3%)
Sepsis	0	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Fungal skin infection	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
Gingivitis	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.4%)
Lower respiratory tract infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Bronchitis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Rhinitis	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Septic shock	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Skin infection	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Angular cheilitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cystitis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Escherichia bacteraemia	0	0	0	0	0	0
Herpes virus infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Laryngitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Lung infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Nail infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Onychomycosis	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Oral candidiasis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Oral herpes	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Tooth infection	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Urosepsis	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Wound infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Abdominal abscess	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Abdominal infection	0	0	0	0	0	0
Abscess limb	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	0	0	0	0	0	0
Bacteraemia	0	0	0	0	0	0
Bacterial infection	0	0	0	0	0	0
Bacterial sepsis	0	0	0	0	0	0
Biliary tract infection	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Campylobacter gastroenteritis	0	0	0	0	0	0
Carbuncle	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Cellulitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Device related infection	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Device related sepsis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Enteritis infectious	0	0	0	0	0	0
Febrile infection	0	0	0	0	0	0
Fungaemia	0	0	0	0	0	0
Fungal infection	0	0	0	0	0	0
Fungal oesophagitis	0	0	0	0	0	0
Furuncle	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastroenteritis	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal fungal infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal viral infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Genital herpes	0	0	0	0	0	0
Genital herpes simplex	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Genital infection fungal	0	0	0	0	0	0
Helicobacter gastritis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Herpes simplex	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hordeolum	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Infected bite	0	0	0	0	0	0
Infection	0	0	0	0	0	0
Infectious colitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Localised infection	0	0	0	0	0	0
Mucosal infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Oral fungal infection	0	0	0	0	0	0
Parainfluenzae virus infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Penile infection	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Periorbital cellulitis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Peritonitis	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	0	0	0	0
Postoperative wound infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Sinusitis	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal bacteraemia	0	0	0	0	0	0
Tinea capitis	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Tongue fungal infection	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Viral infection	0	0	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	71 (32.9%)	38 (17.6%)	13 (6.0%)	0	0	122 (56.5%)
Back pain	18 (8.3%)	7 (3.2%)	3 (1.4%)	0	0	28 (13.0%)
Arthralgia	34 (15.7%)	12 (5.6%)	3 (1.4%)	0	0	49 (22.7%)
Myalgia	22 (10.2%)	10 (4.6%)	1 (0.5%)	0	0	33 (15.3%)
Musculoskeletal pain	17 (7.9%)	12 (5.6%)	0	0	0	29 (13.4%)
Pain in extremity	15 (6.9%)	10 (4.6%)	0	0	0	25 (11.6%)
Muscle spasms	5 (2.3%)	0	0	0	0	5 (2.3%)
Musculoskeletal chest pain	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	5 (2.3%)
Bone pain	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Neck pain	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Periarthritis	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	0	5 (2.3%)
Spinal pain	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
Flank pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Muscular weakness	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.4%)
Groin pain	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Joint stiffness	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Joint swelling	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Osteoarthritis	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Dactylitis	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Fistula	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hypercreatinaemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pain in jaw	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Tendonitis	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Arthritis	0	0	0	0	0	0
Bursitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Chondrocalcinosis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Enthesopathy	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Foot deformity	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Muscle tightness	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Osteoporosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pathological fracture	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Periostitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Rotator cuff syndrome	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Synovial cyst	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders	65 (30.1%)	31 (14.4%)	9 (4.2%)	1 (0.5%)	0	106 (49.1%)
Headache	31 (14.4%)	12 (5.6%)	0	0	0	43 (19.9%)
Dizziness	13 (6.0%)	3 (1.4%)	0	0	0	16 (7.4%)
Dysgeusia	9 (4.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	10 (4.6%)
Neuropathy peripheral	5 (2.3%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	10 (4.6%)
Restless legs syndrome	9 (4.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	10 (4.6%)
Paraesthesia	7 (3.2%)	2 (0.9%)	0	0	0	9 (4.2%)
Peripheral sensory neuropathy	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	0	5 (2.3%)
Neurotoxicity	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.3%)
Lethargy	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Sciatica	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.4%)
Aphonia	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Hypoaesthesia	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.9%)
Dysaesthesia	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	0	3 (1.4%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Balance disorder	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Burning sensation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Migraine	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Neuralgia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Polyneuropathy	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Somnolence	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Spinal cord compression	0	0	2 (0.9%)	0	0	2 (0.9%)
Syncope	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Tremor	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Visual field defect	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Cerebral infarction	0	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	0	0	0	0	0	0
Cholinergic syndrome	0	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Dizziness postural	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Epilepsy	0	0	0	0	0	0
Hemiparesis	0	0	0	0	0	0
Hepatic encephalopathy	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Hyperaesthesia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hypotonia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ischaemic stroke	0	0	0	0	0	0
Peroneal nerve palsy	0	0	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Presyncope	0	0	0	0	0	0
Vocal cord paralysis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	56 (25.9%)	17 (7.9%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	82 (38.0%)
Dyspnoea	18 (8.3%)	8 (3.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	28 (13.0%)
Cough	17 (7.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	20 (9.3%)
Epistaxis	15 (6.9%)	0	0	0	0	15 (6.9%)
Dysphonia	11 (5.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	12 (5.6%)
Pulmonary embolism	0	0	3 (1.4%)	0	0	3 (1.4%)
Oropharyngeal pain	5 (2.3%)	0	0	0	0	5 (2.3%)
Productive cough	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
Rhinorrhoea	5 (2.3%)	1 (0.5%)	0	0	0	6 (2.8%)
Nasal dryness	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Nasal congestion	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
Respiratory failure	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Hiccups	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Pleural effusion	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
Dyspnoea exertional	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Rhinitis allergic	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Aspiration	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Increased bronchial secretion	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0
Acute respiratory failure	0	0	0	0	0	0
Dry throat	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Haemothorax	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Lung disorder	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Orthopnoea	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pneumomediastinum	0	0	0	0	0	0
Pneumothorax	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Respiratory tract congestion	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Sinus pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Vocal cord disorder	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Investigations	24 (11.1%)	22 (10.2%)	14 (6.5%)	6 (2.8%)	0	66 (30.6%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Weight decreased	9 (4.2%)	14 (6.5%)	1 (0.5%)	0	0	24 (11.1%)
Alanine aminotransferase increased	7 (3.2%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)	0	0	14 (6.5%)
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	6 (2.8%)
Blood bilirubin increased	0	7 (3.2%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	0	11 (5.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	3 (1.4%)	4 (1.9%)	0	0	7 (3.2%)
White blood cell count decreased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Blood creatinine increased	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	6 (2.8%)
Platelet count decreased	0	0	2 (0.9%)	0	0	2 (0.9%)
C-reactive protein increased	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0	0	4 (1.9%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)
Lymphocyte count decreased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Blood magnesium decreased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Troponin increased	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
White blood cell count increased	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Blood albumin decreased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Blood alkaline phosphatase	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Cardiac murmur	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
International normalised ratio increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Amylase increased	0	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Bilirubin conjugated increased	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Blood bicarbonate increased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Blood calcium decreased	0	0	0	0	0	0
Blood glucose increased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Body temperature increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Electrocardiogram ST segment depression	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	0	0	0	0	0	0
Liver function test increased	0	0	0	0	0	0
Monocyte count decreased	0	0	0	0	0	0
Protein total decreased	0	0	0	0	0	0
Prothrombin time prolonged	0	0	0	0	0	0
Staphylococcus test positive	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Transaminases increased	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Troponin T increased	0	0	0	0	0	0
Urine output decreased	0	0	0	0	0	0
Wound healing normal	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Blood and lymphatic system disorders	19 (8.8%)	17 (7.9%)	14 (6.5%)	0	0	50 (23.1%)
Anaemia	14 (6.5%)	16 (7.4%)	12 (5.6%)	0	0	42 (19.4%)
Neutropenia	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	0	3 (1.4%)
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Leukopenia	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
Eosinophilia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Leukocytosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lymphopenia	0	0	0	0	0	0
Microcytosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Neutrophilia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Polycythaemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Splenic vein thrombosis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	44 (20.4%)	12 (5.6%)	6 (2.8%)	2 (0.9%)	0	64 (29.6%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Melanocytic naevus	32 (14.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	34 (15.7%)
Skin papilloma	12 (5.6%)	2 (0.9%)	0	0	0	14 (6.5%)
Cancer pain	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	6 (2.8%)
Pyogenic granuloma	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.9%)
Seborrhoeic keratosis	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Acrochordon	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Malignant melanoma	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	3 (1.4%)
Tumour pain	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Haemangioma	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Keratoacanthoma	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Tumour associated fever	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Basal cell carcinoma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Benign neoplasm of skin	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Dysplastic naevus	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Haemangioma of skin	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Malignant melanoma in situ	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Naevus haemorrhage	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Papilloma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Squamous cell carcinoma	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	18 (8.3%)	17 (7.9%)	5 (2.3%)	0	0	40 (18.5%)
Infusion related reaction	9 (4.2%)	9 (4.2%)	2 (0.9%)	0	0	20 (9.3%)
Fall	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
Procedural pain	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Contusion	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Incision site pain	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
Wound	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Abdominal injury	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Anal injury	0	0	0	0	0	0
Anastomotic ulcer	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Epicondylitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Femur fracture	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal anastomotic leak	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal stoma complication	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hip fracture	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Humerus fracture	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lip injury	0	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Overdose	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Radiation inflammation	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	0	0	0	0	0	0
Spinal fracture	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Stoma complication	0	0	0	0	0	0
Stoma site discomfort	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Stoma site erythema	0	0	0	0	0	0
Stoma site irritation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Sunburn	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Tendon rupture	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Traumatic haematoma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	24 (11.1%)	10 (4.6%)	7 (3.2%)	1 (0.5%)	0	42 (19.4%)
Haematuria	5 (2.3%)	1 (0.5%)	0	0	0	6 (2.8%)
Dysuria	4 (1.9%)	3 (1.4%)	0	0	0	7 (3.2%)
Pollakiuria	7 (3.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	8 (3.7%)
Proteinuria	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	6 (2.8%)
Urinary incontinence	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.9%)
Acute kidney injury	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)
Hydronephrosis	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Urinary retention	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Bladder spasm	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Nephrolithiasis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Nocturia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Renal colic	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Renal failure	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Urinary tract obstruction	0	0	2 (0.9%)	0	0	2 (0.9%)
Chromaturia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Chronic kidney disease	0	0	0	0	0	0
Glycosuria	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hypertonic bladder	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Leukocyturia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Polyuria	0	0	0	0	0	0
Prerenal failure	0	0	0	0	0	0
Strangury	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Urinary hesitation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Urogenital fistula	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Psychiatric disorders	22 (10.2%)	16 (7.4%)	1 (0.5%)	0	0	39 (18.1%)
Insomnia	16 (7.4%)	8 (3.7%)	0	0	0	24 (11.1%)
Anxiety	3 (1.4%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)	0	0	10 (4.6%)
Depression	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.9%)
Sleep disorder	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	5 (2.3%)
Depressed mood	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Irritability	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Libido decreased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Restlessness	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Stress	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eye disorders	37 (17.1%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	0	0	43 (19.9%)
Dry eye	9 (4.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	10 (4.6%)
Vision blurred	9 (4.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	10 (4.6%)
Eye pain	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
Lacrimation increased	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Visual impairment	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (1.9%)
Vitreous floaters	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.9%)
Eye pruritus	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Erythema of eyelid	0	0	0	0	0	0
Photophobia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Visual acuity reduced	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Xerophthalmia	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Accommodation disorder	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Blepharitis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Cataract	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Conjunctival haemorrhage	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Conjunctival hyperaemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Episcleritis	0	0	0	0	0	0
Eye irritation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelid oedema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelid pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelid ptosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelid rash	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Macular oedema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ocular discomfort	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Retinal detachment	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Retinal drusen	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Staphyloma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Vascular disorders	13 (6.0%)	9 (4.2%)	7 (3.2%)	1 (0.5%)	0	30 (13.9%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Hypertension	3 (1.4%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	8 (3.7%)
Hypotension	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0	9 (4.2%)
Deep vein thrombosis	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)
Hot flush	6 (2.8%)	0	0	0	0	6 (2.8%)
Flushing	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Jugular vein thrombosis	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Subclavian vein thrombosis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Arteriosclerosis	0	0	0	0	0	0
Embolism	0	0	0	0	0	0
Haematoma	0	0	0	0	0	0
Hyperaemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lymphoedema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Peripheral artery stenosis	0	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	0	0	0	0	0	0
Shock	0	0	0	0	0	0
Vasodilatation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cardiac disorders	9 (4.2%)	7 (3.2%)	7 (3.2%)	0	1 (0.5%)	24 (11.1%)
Atrial fibrillation	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	4 (1.9%)
Sinus tachycardia	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	4 (1.9%)
Tachycardia	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0	5 (2.3%)
Palpitations	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (1.4%)
Pericardial effusion	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	4 (1.9%)
Angina pectoris	0	0	0	0	0	0
Cardio-respiratory arrest	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acute myocardial infarction	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Atrial flutter	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Atrioventricular block	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cardiac failure	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Coronary artery disease	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Extrasystoles	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pericarditis	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	5 (2.3%)	3 (1.4%)	9 (4.2%)	1 (0.5%)	0	18 (8.3%)
Bile duct obstruction	0	0	3 (1.4%)	0	0	3 (1.4%)
Hypertransaminasaemia	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	4 (1.9%)
Jaundice	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)
Hepatic pain	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Bile duct stenosis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Biliary dilatation	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Cholangitis	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)
Cholestasis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Biliary dyskinesia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cholangitis acute	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hepatic failure	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hepatic function abnormal	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	11 (5.1%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	0	0	17 (7.9%)
Pelvic pain	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	4 (1.9%)
Erectile dysfunction	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.4%)
Vaginal haemorrhage	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)
Menorrhagia	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Metrorrhagia	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Testicular pain	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
Balanoposthitis	0	0	0	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	0	0	0	0	0	0
Breast cyst	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Breast mass	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX(N=216) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Cervix disorder	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Endometrial hyperplasia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Endometrial thickening	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Haematospermia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Painful erection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Penile oedema	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Semen discolouration	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Vulvovaginal dryness	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	7 (3.2%)
Vertigo	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.9%)
Ear discomfort	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ear pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hypoacusis	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Immune system disorders	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	6 (2.8%)
Drug hypersensitivity	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.4%)
Anaphylactic reaction	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Contrast media allergy	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Seasonal allergy	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Congenital, familial and genetic disorders	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Acrokeratosis verruciformis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ichthyosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Endocrine disorders	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Thyroid dermatopathy	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Product issues	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Device occlusion	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Surgical and medical procedures	0	0	0	0	0	0
Analgesic therapy	0	0	0	0	0	0

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Subjects with events	14 (7.3%)	52 (26.9%)	89 (46.1%)	25 (13.0%)	10 (5.2%)	190 (98.4%)
Gastrointestinal disorders	46 (23.8%)	62 (32.1%)	46 (23.8%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	160 (82.9%)
Diarrhoea	43 (22.3%)	31 (16.1%)	19 (9.8%)	1 (0.5%)	0	94 (48.7%)
Nausea	50 (25.9%)	31 (16.1%)	3 (1.6%)	0	0	84 (43.5%)
Vomiting	35 (18.1%)	20 (10.4%)	6 (3.1%)	0	0	61 (31.6%)
Abdominal pain	23 (11.9%)	21 (10.9%)	10 (5.2%)	0	0	54 (28.0%)
Constipation	27 (14.0%)	10 (5.2%)	2 (1.0%)	0	0	39 (20.2%)
Stomatitis	25 (13.0%)	16 (8.3%)	4 (2.1%)	0	0	45 (23.3%)
Abdominal pain upper	10 (5.2%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	15 (7.8%)
Abdominal distension	7 (3.6%)	0	1 (0.5%)	0	0	8 (4.1%)
Intestinal obstruction	1 (0.5%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	8 (4.1%)
Dry mouth	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	8 (4.1%)
Dyspepsia	3 (1.6%)	4 (2.1%)	0	0	0	7 (3.6%)
Haemorrhoids	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0	0	0	6 (3.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	6 (3.1%)
Ileus	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	6 (3.1%)
Flatulence	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Small intestinal obstruction	0	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	6 (3.1%)
Ascites	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.6%)
Haematochezia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mouth ulceration	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	5 (2.6%)
Rectal haemorrhage	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Subileus	0	0	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Abdominal pain lower	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Proctalgia	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	4 (2.1%)
Anal haemorrhage	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Dysphagia	0	0	0	0	0	0
Large intestinal obstruction	0	0	0	0	0	0
Large intestine perforation	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Abdominal discomfort	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Anal fissure	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Anal incontinence	0	0	0	0	0	0
Faeces discoloured	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastritis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Rectal tenesmus	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Salivary hypersecretion	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Toothache	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Chronic gastritis	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Epigastric discomfort	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	0	0	0	0	0	0
Glossitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Impaired gastric emptying	0	0	0	0	0	0
Oesophagitis	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Oral disorder	0	0	0	0	0	0
Oral pain	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Proctitis	0	0	0	0	0	0
Abdominal hernia	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Abdominal tenderness	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Anal fissure haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Anal spasm	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Apical granuloma	0	0	0	0	0	0
Cheilitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Colitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Dental caries	0	0	0	0	0	0

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Duodenal obstruction	0	0	0	0	0	0
Duodenitis	0	0	0	0	0	0
Dyschezia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Enteritis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Faecaloma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Faeces soft	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Frequent bowel movements	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastric haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Gastritis haemorrhagic	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal obstruction	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Glossodynia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Intestinal perforation	0	0	0	0	0	0
Lip pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Melaena	0	0	0	0	0	0
Mesenteric vein thrombosis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mouth haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Oesophageal pain	0	0	0	0	0	0
Oesophageal spasm	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	0	0	0	0	0	0
Plicated tongue	0	0	0	0	0	0
Tongue blistering	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Tongue ulceration	0	0	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	84 (43.5%)	45 (23.3%)	12 (6.2%)	0	0	141 (73.1%)
Dermatitis acneiform	46 (23.8%)	26 (13.5%)	5 (2.6%)	0	0	77 (39.9%)
Rash	21 (10.9%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0	0	28 (14.5%)
Dry skin	14 (7.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	16 (8.3%)
Pruritus	9 (4.7%)	1 (0.5%)	0	0	0	10 (5.2%)
Alopecia	16 (8.3%)	5 (2.6%)	0	0	0	21 (10.9%)
Rash maculo-papular	10 (5.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	11 (5.7%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	13 (6.7%)	2 (1.0%)	0	0	0	15 (7.8%)
Skin fissures	10 (5.2%)	3 (1.6%)	0	0	0	13 (6.7%)
Skin lesion	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Skin hyperpigmentation	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Erythema	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	4 (2.1%)
Pruritus generalised	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Rash macular	4 (2.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	9 (4.7%)
Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0
Rash papular	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Acne	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	4 (2.1%)
Rash erythematous	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pain of skin	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hyperhidrosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Onychoclasis	0	0	0	0	0	0
Hypertrichosis	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Night sweats	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Skin toxicity	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.6%)
Melanosis	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Dermatitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Skin mass	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Actinic keratosis	0	0	0	0	0	0

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Blister	0	0	0	0	0	0
Decubitus ulcer	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Dermal cyst	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Dermatitis contact	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Dermatitis exfoliative generalised	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eczema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hirsutism	0	0	0	0	0	0
Onychomadesis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Papule	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Pigmentation disorder	0	0	0	0	0	0
Skin discolouration	0	0	0	0	0	0
Xeroderma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cold sweat	0	0	0	0	0	0
Drug eruption	0	0	0	0	0	0
Ecchymosis	0	0	0	0	0	0
Ephelides	0	0	0	0	0	0
Generalised erythema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hair growth abnormal	0	0	0	0	0	0
Ingrowing nail	0	0	0	0	0	0
Intertrigo	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Keratosis pilaris	0	0	0	0	0	0
Macule	0	0	0	0	0	0
Madarosis	0	0	0	0	0	0
Nail discolouration	0	0	0	0	0	0
Nail dystrophy	0	0	0	0	0	0
Nail fold inflammation	0	0	0	0	0	0
Nail ridging	0	0	0	0	0	0
Rash generalised	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Skin irritation	0	0	0	0	0	0
Skin reaction	0	0	0	0	0	0
Solar lentigo	0	0	0	0	0	0
Stasis dermatitis	0	0	0	0	0	0
Trichorrhexis	0	0	0	0	0	0
Umbilical erythema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Urticaria	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Yellow skin	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	41 (21.2%)	50 (25.9%)	27 (14.0%)	2 (1.0%)	0	120 (62.2%)
Fatigue	23 (11.9%)	22 (11.4%)	9 (4.7%)	0	0	54 (28.0%)
Asthenia	16 (8.3%)	27 (14.0%)	10 (5.2%)	0	0	53 (27.5%)
Pyrexia	24 (12.4%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	28 (14.5%)
Oedema peripheral	6 (3.1%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0	0	14 (7.3%)
Malaise	5 (2.6%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	11 (5.7%)
Pain	0	0	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)
Non-cardiac chest pain	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Chills	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Mucosal inflammation	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.6%)
General physical health deterioration	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)
Xerosis	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Generalised oedema	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Chest pain	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	0	0	0	0	0	0
Localised oedema	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Peripheral swelling	0	0	0	0	0	0
Axillary pain	0	0	0	0	0	0
Catheter site pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Catheter site thrombosis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Cyst	0	0	0	0	0	0
Facial pain	0	0	0	0	0	0
Feeling cold	0	0	0	0	0	0
Feeling hot	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal complication associated with device	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hyperthermia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Impaired healing	0	0	0	0	0	0
Inflammation	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Injection site reaction	0	0	0	0	0	0
Medical device site pain	0	0	0	0	0	0
Mucosal pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mucosal toxicity	0	0	0	0	0	0
Nodule	0	0	0	0	0	0
Oedema	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Perforation	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	40 (20.7%)	29 (15.0%)	18 (9.3%)	4 (2.1%)	0	91 (47.2%)
Decreased appetite	36 (18.7%)	14 (7.3%)	6 (3.1%)	0	0	56 (29.0%)
Hypomagnesaemia	11 (5.7%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	19 (9.8%)
Hypokalaemia	13 (6.7%)	8 (4.1%)	6 (3.1%)	0	0	27 (14.0%)
Hyponatraemia	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	6 (3.1%)
Hyperglycaemia	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.6%)
Hypocalcaemia	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	9 (4.7%)
Dehydration	2 (1.0%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	8 (4.1%)
Hypoalbuminaemia	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	0	0	6 (3.1%)
Hypophosphataemia	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	4 (2.1%)
Iron deficiency	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hypercalcaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)
Hypercreatininaemia	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Malnutrition	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)
Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0
Acidosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hyperamylasaemia	0	0	0	0	0	0
Hyperlipasaemia	0	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	0	0	0	0	0	0
Hypophagia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Infections and infestations	21 (10.9%)	27 (14.0%)	13 (6.7%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	68 (35.2%)
Paronychia	11 (5.7%)	8 (4.1%)	0	0	0	19 (9.8%)
Urinary tract infection	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	6 (3.1%)
Upper respiratory tract infection	2 (1.0%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0	0	10 (5.2%)
Nasopharyngitis	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Conjunctivitis	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Influenza	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Herpes zoster	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Rash pustular	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	4 (2.1%)
Folliculitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Pneumonia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Respiratory tract infection	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
Sepsis	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
Fungal skin infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Gingivitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lower respiratory tract infection	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)
Bronchitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Rhinitis	0	0	0	0	0	0
Septic shock	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Skin infection	0	0	0	0	0	0
Angular cheilitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cystitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Escherichia bacteraemia	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)
Herpes virus infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Laryngitis	0	0	0	0	0	0
Lung infection	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Nail infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Onychomycosis	0	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Oral herpes	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Pyelonephritis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Tooth infection	0	0	0	0	0	0
Urosepsis	0	0	0	0	0	0
Wound infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Abdominal abscess	0	0	0	0	0	0
Abdominal infection	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Abscess limb	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Anal abscess	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Bacteraemia	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Bacterial infection	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Bacterial sepsis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Biliary tract infection	0	0	0	0	0	0
Campylobacter gastroenteritis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Carbuncle	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	0	0	0	0	0	0
Device related infection	0	0	0	0	0	0
Device related sepsis	0	0	0	0	0	0
Enteritis infectious	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Febrile infection	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Fungaemia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Fungal infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Fungal oesophagitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Furuncle	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Gastroenteritis viral	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal fungal infection	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal viral infection	0	0	0	0	0	0
Genital herpes	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Genital herpes simplex	0	0	0	0	0	0
Genital infection fungal	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Helicobacter gastritis	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex	0	0	0	0	0	0
Hordeolum	0	0	0	0	0	0
Infected bite	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Infectious colitis	0	0	0	0	0	0
Localised infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mucosal infection	0	0	0	0	0	0
Oral fungal infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Parainfluenzae virus infection	0	0	0	0	0	0
Penile infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Periodontitis	0	0	0	0	0	0
Periorbital cellulitis	0	0	0	0	0	0
Peritonitis	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pharyngitis	0	0	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Postoperative wound infection	0	0	0	0	0	0

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Sinusitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Staphylococcal bacteraemia	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Tinea capitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Tinea pedis	0	0	0	0	0	0
Tongue fungal infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Tonsillitis	0	0	0	0	0	0
Viral infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (14.0%)	14 (7.3%)	4 (2.1%)	0	0	45 (23.3%)
Back pain	19 (9.8%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	0	0	27 (14.0%)
Arthralgia	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Myalgia	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (2.1%)
Musculoskeletal pain	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.6%)
Pain in extremity	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Muscle spasms	4 (2.1%)	0	0	0	0	4 (2.1%)
Musculoskeletal chest pain	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Bone pain	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Neck pain	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Periarthritis	0	0	0	0	0	0
Spinal pain	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Flank pain	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)
Muscular weakness	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Groin pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Joint stiffness	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Joint swelling	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0
Dactylitis	0	0	0	0	0	0
Fistula	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hypercreatinaemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pain in jaw	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	0	0	0	0	0	0
Arthritis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Bursitis	0	0	0	0	0	0
Chondrocalcinosis	0	0	0	0	0	0
Enthesopathy	0	0	0	0	0	0
Foot deformity	0	0	0	0	0	0
Muscle tightness	0	0	0	0	0	0
Osteoporosis	0	0	0	0	0	0
Pathological fracture	0	0	0	0	0	0
Periostitis	0	0	0	0	0	0
Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0
Synovial cyst	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	34 (17.6%)	8 (4.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	45 (23.3%)
Headache	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.6%)
Dizziness	14 (7.3%)	2 (1.0%)	0	0	0	16 (8.3%)
Dysgeusia	8 (4.1%)	0	0	0	0	8 (4.1%)
Neuropathy peripheral	5 (2.6%)	0	0	0	0	5 (2.6%)
Restless legs syndrome	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Paraesthesia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Peripheral sensory neuropathy	4 (2.1%)	0	0	0	0	4 (2.1%)
Neurotoxicity	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lethargy	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Sciatica	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Aphonia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Hypoaesthesia	0	0	0	0	0	0
Dysaesthesia	0	0	0	0	0	0

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Balance disorder	0	0	0	0	0	0
Burning sensation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Migraine	0	0	0	0	0	0
Neuralgia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Polyneuropathy	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Somnolence	0	0	0	0	0	0
Spinal cord compression	0	0	0	0	0	0
Syncope	0	0	0	0	0	0
Tremor	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Visual field defect	0	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cerebral ischaemia	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Cholinergic syndrome	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Cognitive disorder	0	0	0	0	0	0
Dizziness postural	0	0	0	0	0	0
Epilepsy	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hemiparesis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hepatic encephalopathy	0	0	0	0	0	0
Hyperaesthesia	0	0	0	0	0	0
Hypotonia	0	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Peroneal nerve palsy	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Post herpetic neuralgia	0	0	0	0	0	0
Presyncope	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Vocal cord paralysis	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (12.4%)	12 (6.2%)	13 (6.7%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	52 (26.9%)
Dyspnoea	8 (4.1%)	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0	0	20 (10.4%)
Cough	8 (4.1%)	3 (1.6%)	0	0	0	11 (5.7%)
Epistaxis	6 (3.1%)	2 (1.0%)	0	0	0	8 (4.1%)
Dysphonia	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Pulmonary embolism	0	1 (0.5%)	8 (4.1%)	1 (0.5%)	0	10 (5.2%)
Oropharyngeal pain	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Productive cough	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Rhinorrhoea	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Nasal dryness	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Nasal congestion	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Respiratory failure	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)
Hiccups	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Pleural effusion	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
Dyspnoea exertional	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Rhinitis allergic	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Aspiration	0	0	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Haemoptysis	0	0	0	0	0	0
Increased bronchial secretion	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
Acute respiratory failure	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Dry throat	0	0	0	0	0	0
Haemothorax	0	0	0	0	0	0
Lung disorder	0	0	0	0	0	0
Orthopnoea	0	0	0	0	0	0
Pneumomediastinum	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Pneumothorax	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0
Sinus pain	0	0	0	0	0	0
Vocal cord disorder	0	0	0	0	0	0
Investigations	13 (6.7%)	16 (8.3%)	23 (11.9%)	7 (3.6%)	0	59 (30.6%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Weight decreased	7 (3.6%)	5 (2.6%)	0	0	0	12 (6.2%)
Alanine aminotransferase increased	6 (3.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0	0	14 (7.3%)
Neutrophil count decreased	2 (1.0%)	3 (1.6%)	11 (5.7%)	5 (2.6%)	0	21 (10.9%)
Aspartate aminotransferase increased	9 (4.7%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	0	0	14 (7.3%)
Blood bilirubin increased	3 (1.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	8 (4.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (2.1%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	10 (5.2%)
White blood cell count decreased	1 (0.5%)	5 (2.6%)	8 (4.1%)	0	0	14 (7.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (2.1%)
Blood creatinine increased	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Platelet count decreased	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.6%)
C-reactive protein increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Lymphocyte count decreased	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Blood magnesium decreased	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Troponin increased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
White blood cell count increased	0	0	0	0	0	0
Blood albumin decreased	0	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase	0	0	0	0	0	0
Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Amylase increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase	0	0	0	0	0	0
Bilirubin conjugated increased	0	0	0	0	0	0
Blood bicarbonate increased	0	0	0	0	0	0
Blood calcium decreased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Blood glucose increased	0	0	0	0	0	0
Body temperature increased	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Haemoglobin decreased	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hepatic enzyme increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Liver function test increased	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Monocyte count decreased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Protein total decreased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Prothrombin time prolonged	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Staphylococcus test positive	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	0	0	0	0	0	0
Troponin T increased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Urine output decreased	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Wound healing normal	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	8 (4.1%)	22 (11.4%)	31 (16.1%)	6 (3.1%)	0	67 (34.7%)
Anaemia	9 (4.7%)	14 (7.3%)	13 (6.7%)	0	0	36 (18.7%)
Neutropenia	1 (0.5%)	15 (7.8%)	16 (8.3%)	4 (2.1%)	0	36 (18.7%)
Febrile neutropenia	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	5 (2.6%)
Thrombocytopenia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)
Leukopenia	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.6%)
Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Microcytosis	0	0	0	0	0	0
Neutrophilia	0	0	0	0	0	0
Polycythaemia	0	0	0	0	0	0
Splenic vein thrombosis	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	5 (2.6%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Melanocytic naevus	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	0	0	0	0	0	0
Cancer pain	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)
Pyogenic granuloma	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	0	0	0	0	0	0
Acrochordon	0	0	0	0	0	0
Malignant melanoma	0	0	0	0	0	0
Tumour pain	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)
Haemangioma	0	0	0	0	0	0
Keratoacanthoma	0	0	0	0	0	0
Tumour associated fever	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Basal cell carcinoma	0	0	0	0	0	0
Benign neoplasm of skin	0	0	0	0	0	0
Dysplastic naevus	0	0	0	0	0	0
Haemangioma of skin	0	0	0	0	0	0
Malignant melanoma in situ	0	0	0	0	0	0
Naevus haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Papilloma	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	11 (5.7%)	12 (6.2%)	3 (1.6%)	0	0	26 (13.5%)
Infusion related reaction	4 (2.1%)	9 (4.7%)	1 (0.5%)	0	0	14 (7.3%)
Fall	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Procedural pain	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)
Contusion	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Incision site pain	0	0	0	0	0	0
Wound	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Abdominal injury	0	0	0	0	0	0
Anal injury	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Anastomotic ulcer	0	0	0	0	0	0
Epicondylitis	0	0	0	0	0	0
Femur fracture	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal anastomotic leak	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal stoma complication	0	0	0	0	0	0
Hip fracture	0	0	0	0	0	0
Humerus fracture	0	0	0	0	0	0
Lip injury	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lumbar vertebral fracture	0	0	0	0	0	0
Overdose	0	0	0	0	0	0
Radiation inflammation	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Rib fracture	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Road traffic accident	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Spinal fracture	0	0	0	0	0	0
Stoma complication	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Stoma site discomfort	0	0	0	0	0	0
Stoma site erythema	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Stoma site irritation	0	0	0	0	0	0
Sunburn	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	0	0	0	0	0	0
Traumatic haematoma	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	9 (4.7%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	17 (8.8%)
Haematuria	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (2.1%)
Dysuria	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Pollakiuria	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Urinary incontinence	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Acute kidney injury	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Hydronephrosis	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (1.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Urinary retention	0	0	0	0	0	0
Bladder spasm	0	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Nocturia	0	0	0	0	0	0
Renal colic	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Renal failure	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Urinary tract obstruction	0	0	0	0	0	0
Chromaturia	0	0	0	0	0	0
Chronic kidney disease	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Glycosuria	0	0	0	0	0	0
Hypertonic bladder	0	0	0	0	0	0
Leukocyturia	0	0	0	0	0	0
Polyuria	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Prerenal failure	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Strangury	0	0	0	0	0	0
Urinary hesitation	0	0	0	0	0	0
Urogenital fistula	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	12 (6.2%)	5 (2.6%)	0	0	0	17 (8.8%)
Insomnia	12 (6.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	13 (6.7%)
Anxiety	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0	0	0	5 (2.6%)
Depression	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Sleep disorder	0	0	0	0	0	0
Depressed mood	0	0	0	0	0	0
Irritability	0	0	0	0	0	0
Libido decreased	0	0	0	0	0	0
Restlessness	0	0	0	0	0	0
Stress	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	8 (4.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	9 (4.7%)
Dry eye	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Vision blurred	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eye pain	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Visual impairment	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	0	0	0	0	0	0
Eye pruritus	0	0	0	0	0	0
Erythema of eyelid	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Photophobia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0
Xerophthalmia	0	0	0	0	0	0
Accommodation disorder	0	0	0	0	0	0
Blepharitis	0	0	0	0	0	0
Cataract	0	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	0	0	0	0	0	0
Episcleritis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Eye irritation	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	0	0	0	0	0	0
Eyelid pain	0	0	0	0	0	0
Eyelid ptosis	0	0	0	0	0	0
Eyelid rash	0	0	0	0	0	0
Macular oedema	0	0	0	0	0	0
Ocular discomfort	0	0	0	0	0	0
Retinal detachment	0	0	0	0	0	0
Retinal drusen	0	0	0	0	0	0
Staphyloma	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	4 (2.1%)	3 (1.6%)	10 (5.2%)	0	0	17 (8.8%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Hypertension	0	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0	0	6 (3.1%)
Hypotension	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.6%)
Deep vein thrombosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)
Hot flush	0	0	0	0	0	0
Flushing	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Jugular vein thrombosis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Subclavian vein thrombosis	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Arteriosclerosis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Embolism	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Haematoma	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hyperaemia	0	0	0	0	0	0
Lymphoedema	0	0	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Peripheral ischaemia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Shock	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Vasodilatation	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	5 (2.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	10 (5.2%)
Atrial fibrillation	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Sinus tachycardia	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
Tachycardia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Palpitations	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Pericardial effusion	0	0	0	0	0	0
Angina pectoris	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.6%)
Cardio-respiratory arrest	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acute myocardial infarction	0	0	0	0	0	0
Atrial flutter	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	0	0	0	0	0	0
Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0
Extrasystoles	0	0	0	0	0	0
Pericarditis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Hepatobiliary disorders	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	9 (4.7%)
Bile duct obstruction	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (1.0%)
Hypertransaminasaemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Jaundice	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)
Hepatic pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Bile duct stenosis	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Biliary dilatation	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	0	0	0	0	0	0
Cholestasis	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Biliary dyskinesia	0	0	0	0	0	0
Cholangitis acute	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	4 (2.1%)	0	0	0	0	4 (2.1%)
Pelvic pain	0	0	0	0	0	0
Erectile dysfunction	0	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Menorrhagia	0	0	0	0	0	0
Metrorrhagia	0	0	0	0	0	0
Testicular pain	0	0	0	0	0	0
Balanoposthitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Benign prostatic hyperplasia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Breast cyst	0	0	0	0	0	0
Breast mass	0	0	0	0	0	0

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Control(N=193) Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)
Cervix disorder	0	0	0	0	0	0
Endometrial hyperplasia	0	0	0	0	0	0
Endometrial thickening	0	0	0	0	0	0
Haematospermia	0	0	0	0	0	0
Painful erection	0	0	0	0	0	0
Penile oedema	0	0	0	0	0	0
Semen discolouration	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal dryness	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.6%)
Vertigo	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.0%)
Ear discomfort	0	0	0	0	0	0
Ear pain	0	0	0	0	0	0
Hypoacusis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Tinnitus	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Drug hypersensitivity	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Anaphylactic reaction	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Contrast media allergy	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0	0	0	0
Acrokeratosis verruciformis	0	0	0	0	0	0
Ichthyosis	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0
Thyroid dermatopathy	0	0	0	0	0	0
Product issues	0	0	0	0	0	0
Device occlusion	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Analgesic therapy	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Adverse events with missing CTCAE grade are not counted in any of the groups of maximum CTCAE grade 1 to 5, but are counted in the group any Grade.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Gastrointestinal disorders	8 (3.7%)	8 (4.1%)
Intestinal obstruction	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Small intestinal obstruction	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Diarrhoea	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Stomatitis	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Abdominal hernia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Abdominal pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastric haemorrhage	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Intestinal perforation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Large intestine perforation	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vomiting	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Anaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Neutropenia	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Febrile neutropenia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Investigations	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
International normalised ratio increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Transaminases increased	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	3 (1.4%)	2 (1.0%)
Cognitive disorder	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Neuropathy peripheral	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Neurotoxicity	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Spinal cord compression	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Infusion related reaction	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0%)	4 (2.1%)
Dermatitis acneiform	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Rash	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Rash maculo-papular	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Urticaria	0 (0.0%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Asthenia	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Fatigue	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Dehydration	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hypercalcaemia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Malnutrition	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Pulmonary embolism	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Aspiration	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Pericardial effusion	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Bile duct obstruction	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hepatic failure	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug by SOC and PT
(Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ENCO+CETUX (N=216) n (%)	Control (N=193) n (%)
Immune system disorders	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Anaphylactic reaction	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Drug hypersensitivity	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Acute kidney injury	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Cancer pain	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Deep vein thrombosis	1 (0.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	212/216 (98.1)		190/193 (98.4)
Median time to first event (95%-CI) (months)	0.1 (0.0, 0.1)		0.1 (0.1, 0.1)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.93 (0.76, 1.13)	
log-rank p-Value		0.3041	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.6133
0	109/111 (98.2)	0.1 (0.0, 0.1)	93/ 95 (97.9)	0.1 (0.1, 0.1)	0.98 (0.74, 1.30)	0.7868	
1	103/105 (98.1)	0.1 (0.0, 0.1)	97/ 98 (99.0)	0.1 (0.1, 0.1)	0.88 (0.66, 1.17)	0.2303	
Prior Use of Irinotecan							0.1847
Yes	107/109 (98.2)	0.1 (0.0, 0.1)	94/ 97 (96.9)	0.1 (0.1, 0.1)	1.04 (0.78, 1.38)	0.9366	
No	105/107 (98.1)	0.1 (0.0, 0.1)	96/ 96 (100.0)	0.1 (0.1, 0.1)	0.79 (0.59, 1.05)	0.0733	
Cetuximab Source							0.0649
US-licensed	28/ 28 (100.0)	0.0 (0.0, 0.1)	18/ 19 (94.7)	0.1 (0.0, 0.3)	1.54 (0.83, 2.84)	0.1966	
EU-approved	184/188 (97.9)	0.1 (0.1, 0.1)	172/174 (98.9)	0.1 (0.1, 0.1)	0.87 (0.70, 1.07)	0.1203	
Region							0.1320
North America	29/ 29 (100.0)	0.0 (0.0, 0.1)	18/ 19 (94.7)	0.1 (0.0, 0.3)	1.55 (0.84, 2.85)	0.1761	
Europe	138/140 (98.6)	0.1 (0.0, 0.1)	115/116 (99.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.90 (0.70, 1.16)	0.2771	
Rest of World	45/ 47 (95.7)	0.1 (0.0, 0.1)	57/ 58 (98.3)	0.1 (0.1, 0.1)	0.79 (0.53, 1.18)	0.2398	
Number of Prior Regimens							0.4466
1	140/143 (97.9)	0.1 (0.1, 0.1)	127/128 (99.2)	0.1 (0.1, 0.1)	0.88 (0.69, 1.13)	0.2349	
2+	72/ 73 (98.6)	0.1 (0.0, 0.1)	63/ 65 (96.9)	0.1 (0.1, 0.2)	1.02 (0.72, 1.44)	0.9495	
Race							0.2786
Caucasian	179/181 (98.9)	0.1 (0.0, 0.1)	146/148 (98.6)	0.1 (0.1, 0.1)	0.96 (0.77, 1.20)	0.5095	
Non-Caucasian	26/ 28 (92.9)	0.1 (0.0, 0.2)	39/ 39 (100.0)	0.1 (0.1, 0.1)	0.78 (0.47, 1.29)	0.3332	
Age <65 years vs. >=65 years							0.1895
<65 years	130/134 (97.0)	0.1 (0.0, 0.1)	126/127 (99.2)	0.1 (0.1, 0.1)	0.84 (0.65, 1.08)	0.1097	
>=65 years	82/ 82 (100.0)	0.1 (0.0, 0.1)	64/ 66 (97.0)	0.1 (0.1, 0.1)	1.10 (0.79, 1.54)	0.6518	
Gender							0.0688
Male	108/112 (96.4)	0.1 (0.1, 0.1)	82/ 82 (100.0)	0.1 (0.1, 0.1)	0.80 (0.60, 1.08)	0.1047	
Female	104/104 (100.0)	0.0 (0.0, 0.1)	108/111 (97.3)	0.1 (0.1, 0.1)	1.12 (0.85, 1.47)	0.5798	
Number of organs involved at baseline							0.9433
<=2	112/114 (98.2)	0.1 (0.0, 0.1)	102/104 (98.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.93 (0.71, 1.22)	0.5173	
>=3	100/102 (98.0)	0.1 (0.0, 0.1)	88/ 89 (98.9)	0.1 (0.1, 0.1)	0.93 (0.69, 1.24)	0.4448	
Baseline CEA							0.0462
>ULN	151/151 (100.0)	0.1 (0.0, 0.1)	154/157 (98.1)	0.1 (0.1, 0.1)	1.01 (0.80, 1.27)	0.8324	
<=ULN	61/ 65 (93.8)	0.1 (0.0, 0.1)	36/ 36 (100.0)	0.1 (0.0, 0.1)	0.68 (0.45, 1.05)	0.0708	
Baseline CRP							0.9859
>ULN	75/ 77 (97.4)	0.1 (0.0, 0.1)	76/ 78 (97.4)	0.1 (0.1, 0.2)	0.88 (0.64, 1.23)	0.3804	
<=ULN	135/137 (98.5)	0.1 (0.0, 0.1)	110/111 (99.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.90 (0.70, 1.17)	0.3300	
Removal status of primary tumor							0.4261
Complete resection	118/122 (96.7)	0.1 (0.0, 0.1)	107/108 (99.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.89 (0.68, 1.16)	0.2927	
No resection/Partial resection	94/ 94 (100.0)	0.1 (0.0, 0.1)	83/ 85 (97.6)	0.1 (0.1, 0.1)	0.98 (0.72, 1.33)	0.7700	
Side of tumor							0.9940
Left	77/ 80 (96.3)	0.1 (0.0, 0.1)	62/ 62 (100.0)	0.1 (0.1, 0.2)	0.96 (0.68, 1.35)	0.7270	
Right	108/109 (99.1)	0.1 (0.0, 0.1)	100/102 (98.0)	0.1 (0.1, 0.1)	0.97 (0.73, 1.28)	0.6350	
Both	11/ 11 (100.0)	0.1 (0.0, 0.1)	19/ 19 (100.0)	0.1 (0.1, 0.1)	1.11 (0.51, 2.45)	0.6090	

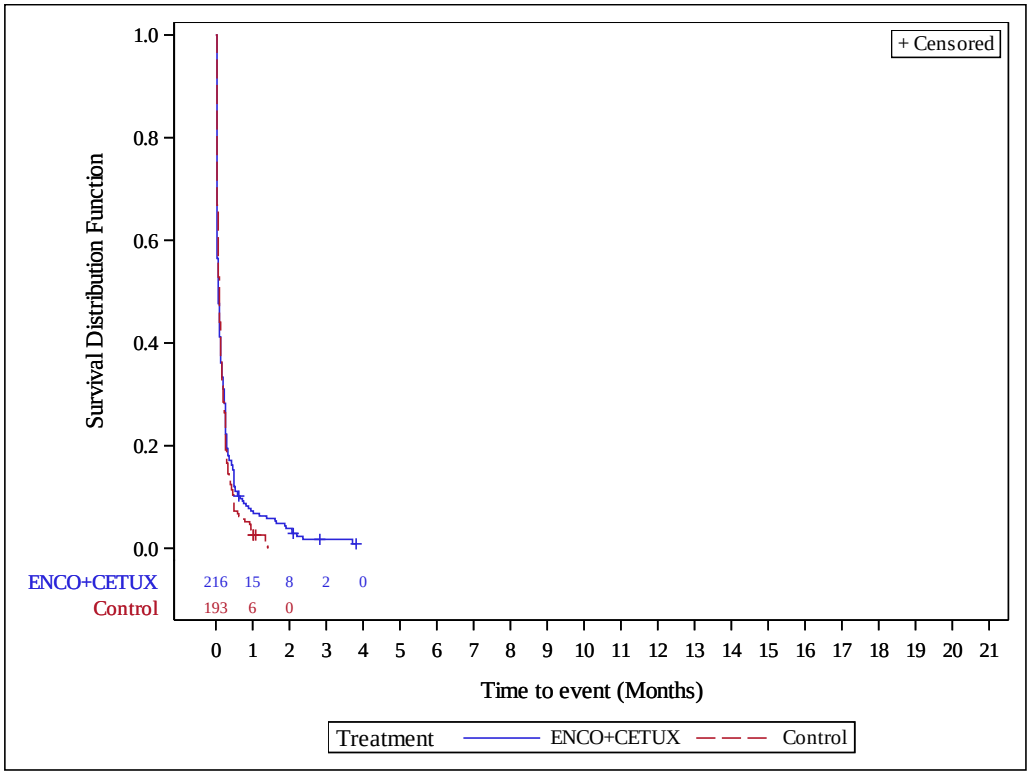
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.5627
Yes	130/131 (99.2)	0.1 (0.0, 0.1)	112/114 (98.2)	0.1 (0.1, 0.1)	0.96 (0.74, 1.25)	0.5632	
No	82/ 85 (96.5)	0.1 (0.0, 0.2)	78/ 79 (98.7)	0.1 (0.1, 0.1)	0.89 (0.65, 1.22)	0.4238	
Liver metastases 2							0.8362
No	82/ 85 (96.5)	0.1 (0.0, 0.2)	78/ 79 (98.7)	0.1 (0.1, 0.1)	0.89 (0.65, 1.22)	0.4238	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	120/121 (99.2)	0.1 (0.0, 0.1)	109/111 (98.2)	0.1 (0.1, 0.1)	0.94 (0.72, 1.22)	0.4597	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	8/ 8 (100.0)	0.0 (0.0, 0.1)	2/ 2 (100.0)	0.1 (0.1, 0.1)	1.63 (0.32, 8.36)	0.6989	

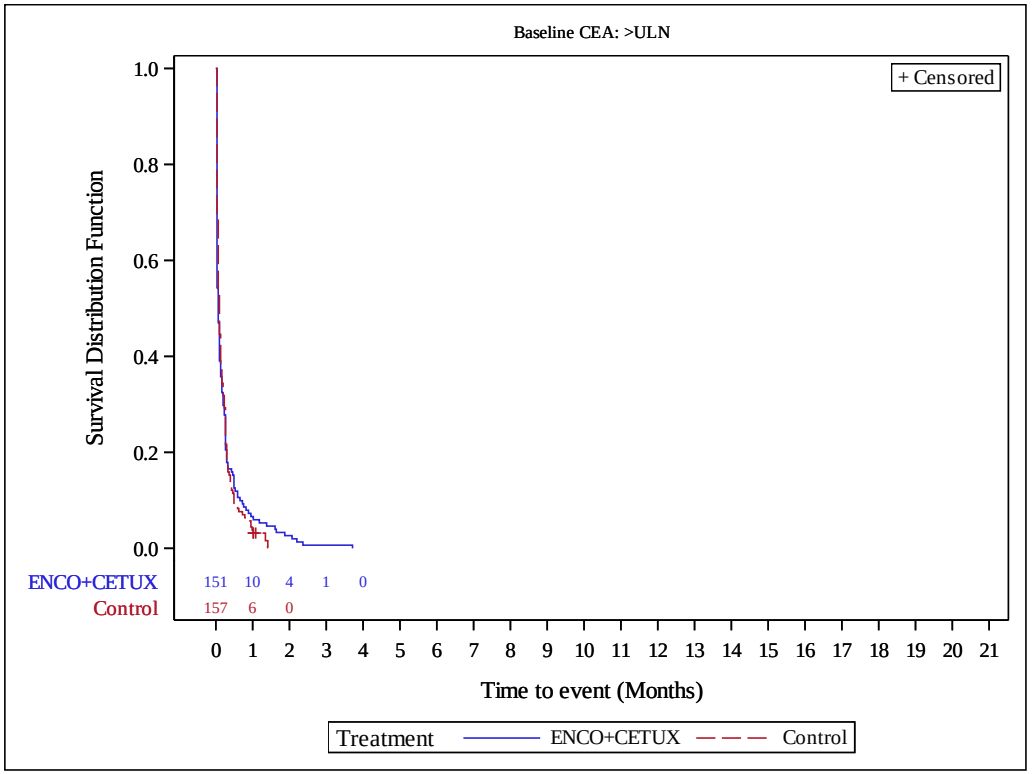
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event
(Safety Set)



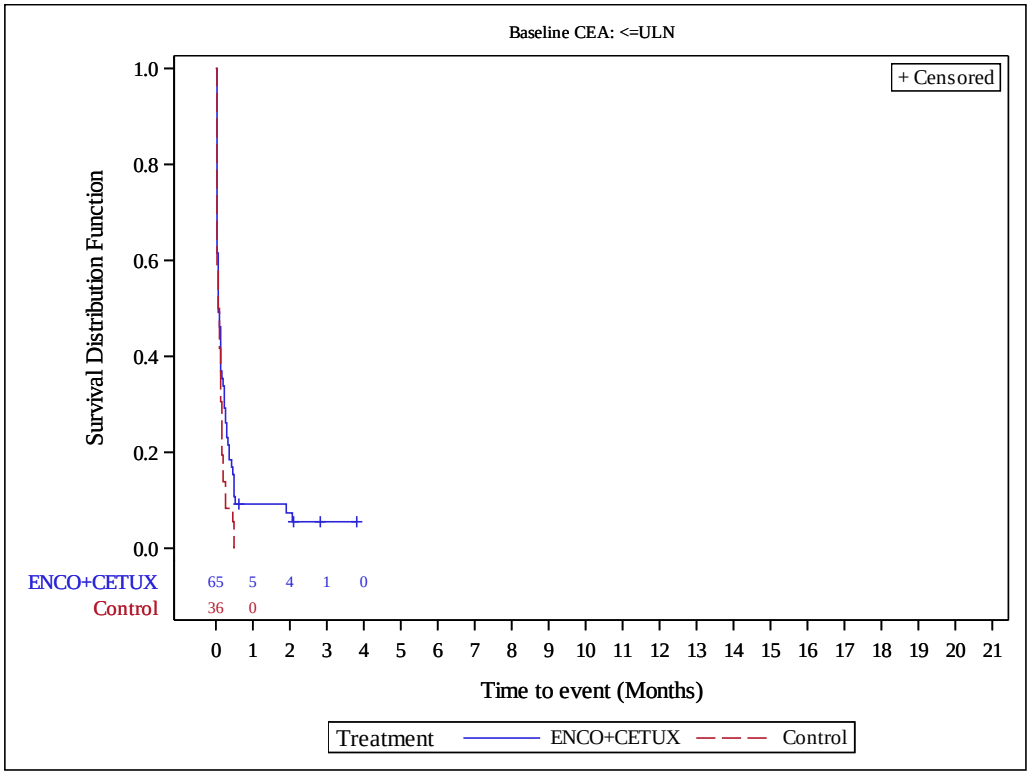
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	86/216 (39.8)		77/193 (39.9)
Median time to first event (95%-CI) (months)	12.0 (6.9, NE)		5.2 (3.2, NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.65 (0.47, 0.89)	
log-rank p-Value		0.0075	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.1687
0	34/111 (30.6)	17.0 (12.0, NE)	33/ 95 (34.7)	NE (4.1, NE)	0.48 (0.29, 0.79)	0.0036	
1	52/105 (49.5)	5.6 (3.6, 8.5)	44/ 98 (44.9)	3.2 (2.1, NE)	0.81 (0.54, 1.21)	0.3078	
Prior Use of Irinotecan							0.7000
Yes	46/109 (42.2)	8.4 (6.4, 17.0)	43/ 97 (44.3)	4.8 (2.5, NE)	0.61 (0.39, 0.93)	0.0222	
No	40/107 (37.4)	12.0 (6.8, NE)	34/ 96 (35.4)	NE (4.1, NE)	0.71 (0.44, 1.13)	0.1440	
Cetuximab Source							0.7854
US-licensed	10/ 28 (35.7)	NE (3.3, NE)	7/ 19 (36.8)	2.8 (1.1, NE)	0.50 (0.17, 1.42)	0.1805	
EU-approved	76/188 (40.4)	12.0 (6.9, NE)	70/174 (40.2)	5.2 (3.2, NE)	0.66 (0.47, 0.93)	0.0152	
Region							0.8042
North America	10/ 29 (34.5)	NE (6.4, NE)	7/ 19 (36.8)	2.8 (1.1, NE)	0.48 (0.17, 1.36)	0.1558	
Europe	58/140 (41.4)	9.9 (6.8, NE)	50/116 (43.1)	4.4 (2.9, NE)	0.58 (0.39, 0.87)	0.0071	
Rest of World	18/ 47 (38.3)	NE (4.7, NE)	20/ 58 (34.5)	NE (3.6, NE)	0.86 (0.45, 1.65)	0.6611	
Number of Prior Regimens							0.8824
1	53/143 (37.1)	12.4 (6.8, NE)	50/128 (39.1)	6.6 (3.6, NE)	0.65 (0.44, 0.97)	0.0323	
2+	33/ 73 (45.2)	8.4 (5.1, 17.0)	27/ 65 (41.5)	3.2 (2.5, NE)	0.64 (0.38, 1.10)	0.1043	
Race							0.0670
Caucasian	76/181 (42.0)	8.5 (6.7, NE)	56/148 (37.8)	5.2 (3.2, NE)	0.73 (0.51, 1.04)	0.0795	
Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	NE (NE , NE)	18/ 39 (46.2)	3.6 (1.0, NE)	0.40 (0.16, 0.97)	0.0355	
Age <65 years vs. >=65 years							0.9302
<65 years	49/134 (36.6)	12.4 (6.9, NE)	48/127 (37.8)	6.6 (4.1, NE)	0.64 (0.43, 0.97)	0.0322	
>=65 years	37/ 82 (45.1)	8.5 (5.2, 17.0)	29/ 66 (43.9)	3.2 (1.7, NE)	0.65 (0.39, 1.07)	0.0864	
Gender							0.4287
Male	46/112 (41.1)	17.0 (5.2, NE)	31/ 82 (37.8)	6.6 (3.6, NE)	0.75 (0.47, 1.20)	0.2377	
Female	40/104 (38.5)	12.0 (6.9, NE)	46/111 (41.4)	4.4 (2.5, NE)	0.60 (0.39, 0.94)	0.0225	
Number of organs involved at baseline							0.6041
<=2	38/114 (33.3)	17.0 (9.9, NE)	34/104 (32.7)	NE (4.8, NE)	0.64 (0.39, 1.03)	0.0632	
>=3	48/102 (47.1)	7.5 (4.5, 12.0)	43/ 89 (48.3)	3.2 (2.5, 6.6)	0.67 (0.44, 1.03)	0.0661	
Baseline CEA							0.8432
>ULN	64/151 (42.4)	8.3 (6.4, NE)	65/157 (41.4)	4.4 (2.7, NE)	0.69 (0.48, 0.98)	0.0374	
<=ULN	22/ 65 (33.8)	17.0 (8.5, NE)	12/ 36 (33.3)	NE (3.6, NE)	0.67 (0.33, 1.37)	0.2709	
Baseline CRP							0.4535
>ULN	38/ 77 (49.4)	4.7 (3.0, 6.8)	38/ 78 (48.7)	3.2 (1.4, NE)	0.77 (0.49, 1.21)	0.2516	
<=ULN	46/137 (33.6)	17.0 (9.9, NE)	36/111 (32.4)	NE (4.8, NE)	0.62 (0.39, 0.98)	0.0383	
Removal status of primary tumor							0.6113
Complete resection	46/122 (37.7)	12.0 (6.8, NE)	36/108 (33.3)	NE (3.2, NE)	0.74 (0.47, 1.16)	0.1949	
No resection/Partial resection	40/ 94 (42.6)	9.9 (4.8, 17.0)	41/ 85 (48.2)	4.1 (2.6, 5.2)	0.59 (0.38, 0.92)	0.0183	
Side of tumor							0.9392
Left	30/ 80 (37.5)	NE (6.7, NE)	22/ 62 (35.5)	NE (3.6, NE)	0.69 (0.39, 1.22)	0.1986	
Right	46/109 (42.2)	12.0 (6.7, 17.0)	40/102 (39.2)	6.6 (2.9, NE)	0.71 (0.46, 1.10)	0.1253	
Both	5/ 11 (45.5)	8.3 (1.5, NE)	10/ 19 (52.6)	1.7 (0.7, NE)	0.49 (0.15, 1.57)	0.2185	

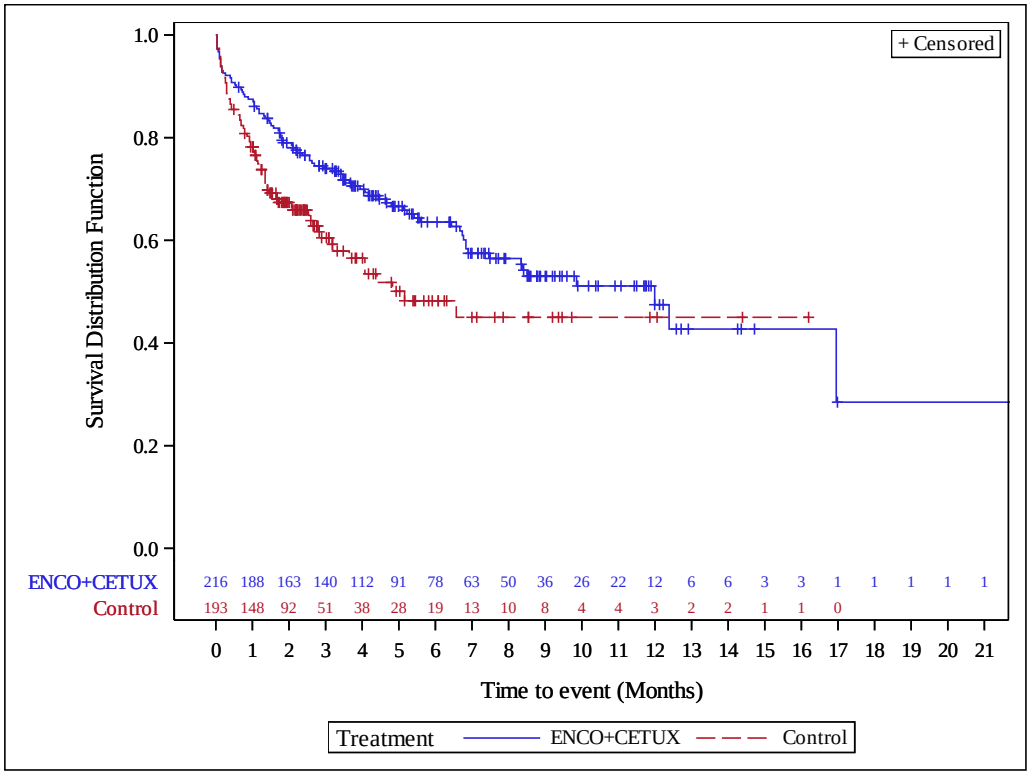
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.0666
Yes	51/131 (38.9)	8.5 (6.8, 17.0)	51/114 (44.7)	4.1 (2.1, NE)	0.49 (0.33, 0.74)	0.0005	
No	35/ 85 (41.2)	12.0 (6.4, NE)	26/ 79 (32.9)	NE (4.1, NE)	0.94 (0.56, 1.58)	0.8272	
Liver metastases 2							0.1706
No	35/ 85 (41.2)	12.0 (6.4, NE)	26/ 79 (32.9)	NE (4.1, NE)	0.94 (0.56, 1.58)	0.8272	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	47/121 (38.8)	8.5 (6.8, 17.0)	50/111 (45.0)	3.6 (1.7, NE)	0.49 (0.32, 0.74)	0.0006	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	4/ 8 (50.0)	4.8 (1.1, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	124/216 (57.4)		124/193 (64.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	4.7 (3.9, 6.4)		1.4 (1.1, 2.1)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.47 (0.36, 0.62)	
log-rank p-Value		<.0001	

Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0618
0	51/111 (45.9)	7.0 (5.7, 12.0)	55/ 95 (57.9)	2.1 (1.3, 3.7)	0.34 (0.22, 0.52)	<.0001	
1	73/105 (69.5)	2.8 (1.4, 4.1)	69/ 98 (70.4)	1.0 (0.7, 1.4)	0.61 (0.43, 0.86)	0.0043	
Prior Use of Irinotecan							0.1122
Yes	55/109 (50.5)	5.9 (4.1, 8.4)	65/ 97 (67.0)	1.3 (1.0, 2.0)	0.37 (0.25, 0.55)	<.0001	
No	69/107 (64.5)	4.2 (2.6, 5.7)	59/ 96 (61.5)	1.4 (1.1, 3.0)	0.59 (0.41, 0.85)	0.0040	
Cetuximab Source							0.6023
US-licensed	13/ 28 (46.4)	4.7 (2.5, NE)	11/ 19 (57.9)	1.3 (0.2, NE)	0.44 (0.19, 1.04)	0.0543	
EU-approved	111/188 (59.0)	4.6 (3.6, 6.2)	113/174 (64.9)	1.4 (1.1, 2.1)	0.48 (0.36, 0.63)	<.0001	
Region							0.5990
North America	13/ 29 (44.8)	6.4 (2.5, NE)	11/ 19 (57.9)	1.3 (0.2, NE)	0.42 (0.18, 1.00)	0.0427	
Europe	90/140 (64.3)	4.5 (2.8, 6.2)	78/116 (67.2)	1.3 (1.0, 2.0)	0.48 (0.35, 0.67)	<.0001	
Rest of World	21/ 47 (44.7)	5.8 (3.6, NE)	35/ 58 (60.3)	2.1 (0.7, 3.8)	0.42 (0.24, 0.74)	0.0021	
Number of Prior Regimens							0.7511
1	82/143 (57.3)	4.6 (3.4, 6.2)	85/128 (66.4)	1.4 (1.0, 2.1)	0.45 (0.32, 0.62)	<.0001	
2+	42/ 73 (57.5)	5.6 (2.6, 8.1)	39/ 65 (60.0)	1.4 (1.0, 3.2)	0.54 (0.34, 0.87)	0.0098	
Race							0.0185
Caucasian	110/181 (60.8)	4.6 (3.3, 5.7)	93/148 (62.8)	1.4 (1.1, 2.1)	0.53 (0.40, 0.71)	<.0001	
Non-Caucasian	10/ 28 (35.7)	NE (3.6, NE)	27/ 39 (69.2)	1.0 (0.5, 2.8)	0.23 (0.10, 0.52)	0.0002	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2990
<65 years	67/134 (50.0)	6.7 (4.5, 8.1)	79/127 (62.2)	1.4 (1.1, 3.2)	0.41 (0.29, 0.59)	<.0001	
>=65 years	57/ 82 (69.5)	3.0 (2.2, 4.7)	45/ 66 (68.2)	1.2 (0.8, 2.1)	0.56 (0.37, 0.85)	0.0060	
Gender							0.1023
Male	67/112 (59.8)	4.1 (2.5, 5.6)	52/ 82 (63.4)	1.4 (1.0, 3.6)	0.62 (0.43, 0.90)	0.0104	
Female	57/104 (54.8)	5.9 (4.5, 8.1)	72/111 (64.9)	1.3 (1.0, 1.9)	0.35 (0.23, 0.52)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.2555
<=2	57/114 (50.0)	6.7 (4.8, 9.9)	60/104 (57.7)	1.4 (1.1, 3.8)	0.40 (0.27, 0.60)	<.0001	
>=3	67/102 (65.7)	3.6 (2.2, 4.6)	64/ 89 (71.9)	1.2 (0.8, 2.1)	0.56 (0.39, 0.80)	0.0012	
Baseline CEA							0.3089
>ULN	91/151 (60.3)	4.6 (3.3, 5.8)	106/157 (67.5)	1.2 (1.0, 1.4)	0.45 (0.33, 0.60)	<.0001	
<=ULN	33/ 65 (50.8)	6.8 (3.4, 11.2)	18/ 36 (50.0)	3.6 (2.1, 4.8)	0.65 (0.36, 1.18)	0.1545	
Baseline CRP							0.0860
>ULN	53/ 77 (68.8)	2.8 (1.3, 3.9)	55/ 78 (70.5)	1.1 (0.7, 1.4)	0.59 (0.40, 0.88)	0.0082	
<=ULN	70/137 (51.1)	6.8 (4.8, 10.3)	65/111 (58.6)	2.1 (1.2, 3.6)	0.41 (0.28, 0.59)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.4100
Complete resection	71/122 (58.2)	5.1 (3.6, 6.7)	64/108 (59.3)	1.4 (1.0, 2.1)	0.53 (0.37, 0.76)	0.0005	
No resection/Partial resection	53/ 94 (56.4)	4.6 (3.3, 8.1)	60/ 85 (70.6)	1.3 (0.9, 3.0)	0.42 (0.29, 0.63)	<.0001	
Side of tumor							0.9109
Left	45/ 80 (56.3)	5.2 (4.2, 7.0)	38/ 62 (61.3)	1.6 (1.0, 3.6)	0.50 (0.31, 0.79)	0.0025	
Right	63/109 (57.8)	4.7 (2.8, 7.9)	65/102 (63.7)	1.4 (1.0, 2.1)	0.50 (0.34, 0.72)	0.0002	
Both	7/ 11 (63.6)	3.3 (1.1, NE)	14/ 19 (73.7)	0.9 (0.5, 3.8)	0.45 (0.17, 1.20)	0.1001	

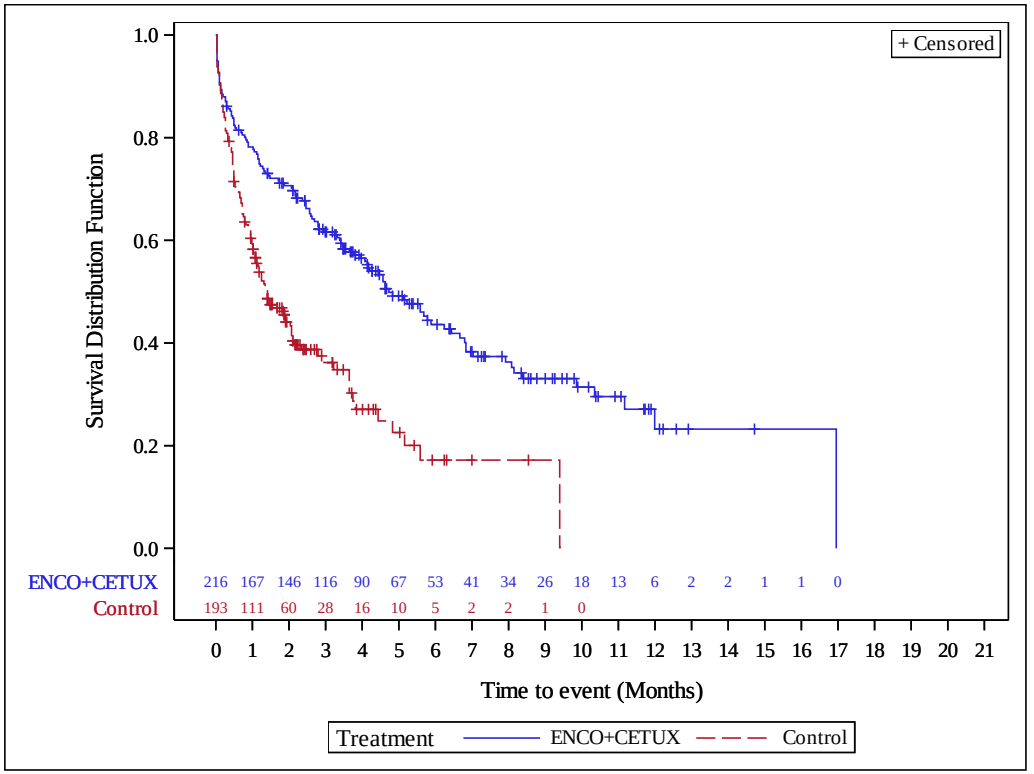
Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.2910
Yes	75/131 (57.3)	4.6 (3.3, 6.7)	77/114 (67.5)	1.1 (0.8, 1.4)	0.40 (0.29, 0.57)	<.0001	
No	49/ 85 (57.6)	5.7 (3.4, 8.4)	47/ 79 (59.5)	2.0 (1.2, 3.6)	0.55 (0.36, 0.84)	0.0056	
Liver metastases 2							0.4400
No	49/ 85 (57.6)	5.7 (3.4, 8.4)	47/ 79 (59.5)	2.0 (1.2, 3.6)	0.55 (0.36, 0.84)	0.0056	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	68/121 (56.2)	4.7 (3.3, 6.8)	76/111 (68.5)	1.1 (0.8, 1.4)	0.38 (0.26, 0.54)	<.0001	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	6/ 8 (75.0)	3.4 (0.5, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

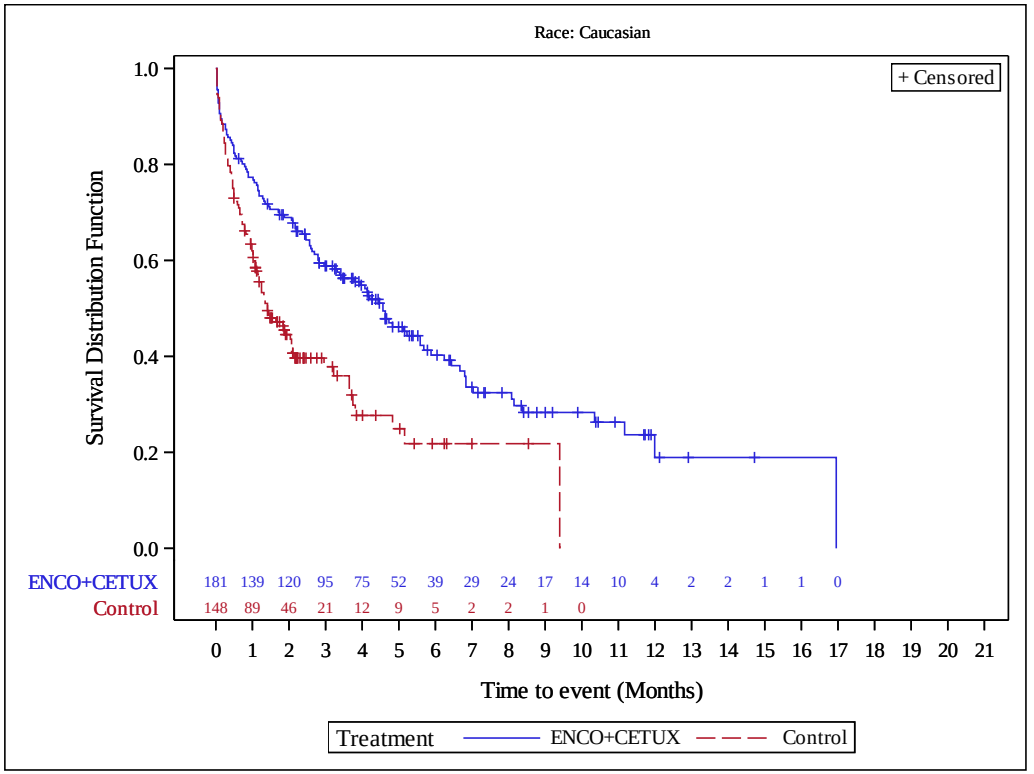
Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3)
(Safety Set)



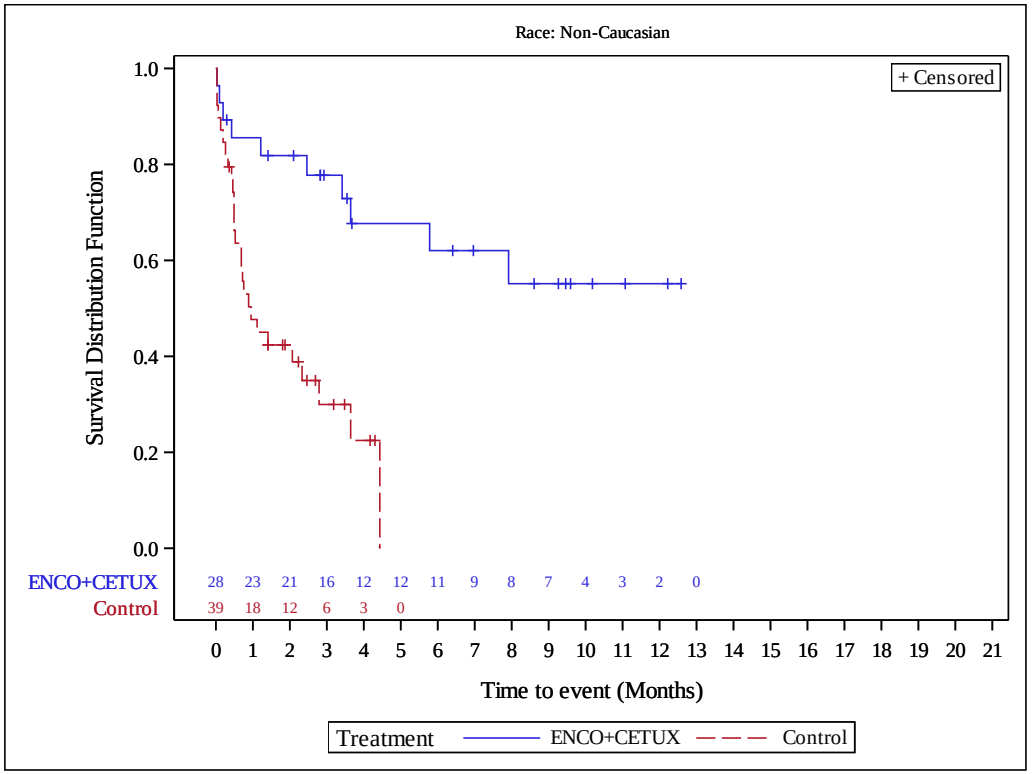
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	88/216 (40.7)		66/193 (34.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.21 (0.88, 1.67)	
log-rank p-Value		0.2371	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup / Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.2606
0	58/111 (52.3)	1.6 (0.3, NE)	38/ 95 (40.0)	NE (1.0, NE)	1.40 (0.93, 2.11)	0.1092	
1	30/105 (28.6)	NE (NE , NE)	28/ 98 (28.6)	NE (NE , NE)	0.97 (0.58, 1.62)	0.9212	
Prior Use of Irinotecan							0.0208
Yes	52/109 (47.7)	NE (0.4, NE)	29/ 97 (29.9)	NE (NE , NE)	1.77 (1.12, 2.78)	0.0116	
No	36/107 (33.6)	NE (NE , NE)	37/ 96 (38.5)	NE (NE , NE)	0.81 (0.51, 1.29)	0.3674	
Cetuximab Source							0.3757
US-licensed	15/ 28 (53.6)	0.5 (0.1, NE)	7/ 19 (36.8)	NE (0.9, NE)	1.83 (0.74, 4.52)	0.1842	
EU-approved	73/188 (38.8)	NE (NE , NE)	59/174 (33.9)	NE (NE , NE)	1.14 (0.81, 1.61)	0.4505	
Region							0.4501
North America	16/ 29 (55.2)	0.5 (0.1, NE)	7/ 19 (36.8)	NE (0.9, NE)	1.91 (0.78, 4.67)	0.1488	
Europe	48/140 (34.3)	NE (NE , NE)	37/116 (31.9)	NE (NE , NE)	1.05 (0.68, 1.61)	0.8312	
Rest of World	24/ 47 (51.1)	1.6 (0.1, NE)	22/ 58 (37.9)	NE (0.5, NE)	1.45 (0.81, 2.58)	0.2115	
Number of Prior Regimens							0.6598
1	58/143 (40.6)	NE (NE , NE)	42/128 (32.8)	NE (NE , NE)	1.27 (0.85, 1.89)	0.2411	
2+	30/ 73 (41.1)	NE (0.5, NE)	24/ 65 (36.9)	NE (0.5, NE)	1.11 (0.65, 1.90)	0.6811	
Race							0.0842
Caucasian	69/181 (38.1)	NE (NE , NE)	53/148 (35.8)	NE (NE , NE)	1.05 (0.73, 1.50)	0.7953	
Non-Caucasian	16/ 28 (57.1)	0.2 (0.1, NE)	12/ 39 (30.8)	NE (NE , NE)	2.21 (1.04, 4.68)	0.0329	
Age <65 years vs. >=65 years							0.4707
<65 years	63/134 (47.0)	NE (0.5, NE)	47/127 (37.0)	NE (NE , NE)	1.34 (0.92, 1.95)	0.1301	
>=65 years	25/ 82 (30.5)	NE (NE , NE)	19/ 66 (28.8)	NE (NE , NE)	1.02 (0.56, 1.85)	0.9504	
Gender							0.2161
Male	41/112 (36.6)	NE (NE , NE)	30/ 82 (36.6)	NE (NE , NE)	0.98 (0.61, 1.56)	0.9146	
Female	47/104 (45.2)	NE (0.5, NE)	36/111 (32.4)	NE (NE , NE)	1.48 (0.96, 2.29)	0.0732	
Number of organs involved at baseline							0.9582
<=2	55/114 (48.2)	NE (0.5, NE)	42/104 (40.4)	NE (1.4, NE)	1.24 (0.83, 1.85)	0.2917	
>=3	33/102 (32.4)	NE (NE , NE)	24/ 89 (27.0)	NE (NE , NE)	1.20 (0.71, 2.03)	0.4989	
Baseline CEA							0.1127
>ULN	60/151 (39.7)	NE (NE , NE)	48/157 (30.6)	NE (NE , NE)	1.35 (0.92, 1.97)	0.1252	
<=ULN	28/ 65 (43.1)	NE (0.5, NE)	18/ 36 (50.0)	0.5 (0.1, NE)	0.77 (0.43, 1.40)	0.3901	
Baseline CRP							0.7297
>ULN	22/ 77 (28.6)	NE (NE , NE)	21/ 78 (26.9)	NE (NE , NE)	1.06 (0.58, 1.92)	0.8565	
<=ULN	65/137 (47.4)	NE (0.5, NE)	45/111 (40.5)	NE (1.4, NE)	1.19 (0.81, 1.74)	0.3755	
Removal status of primary tumor							0.0456
Complete resection	47/122 (38.5)	NE (NE , NE)	43/108 (39.8)	NE (1.0, NE)	0.92 (0.61, 1.39)	0.6979	
No resection/Partial resection	41/ 94 (43.6)	NE (0.5, NE)	23/ 85 (27.1)	NE (NE , NE)	1.80 (1.08, 2.99)	0.0240	
Side of tumor							0.8674
Left	32/ 80 (40.0)	NE (0.9, NE)	24/ 62 (38.7)	NE (1.0, NE)	1.04 (0.62, 1.77)	0.8830	
Right	45/109 (41.3)	NE (1.4, NE)	35/102 (34.3)	NE (NE , NE)	1.18 (0.76, 1.84)	0.4419	
Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.1, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (0.3, NE)	1.53 (0.41, 5.69)	0.5271	

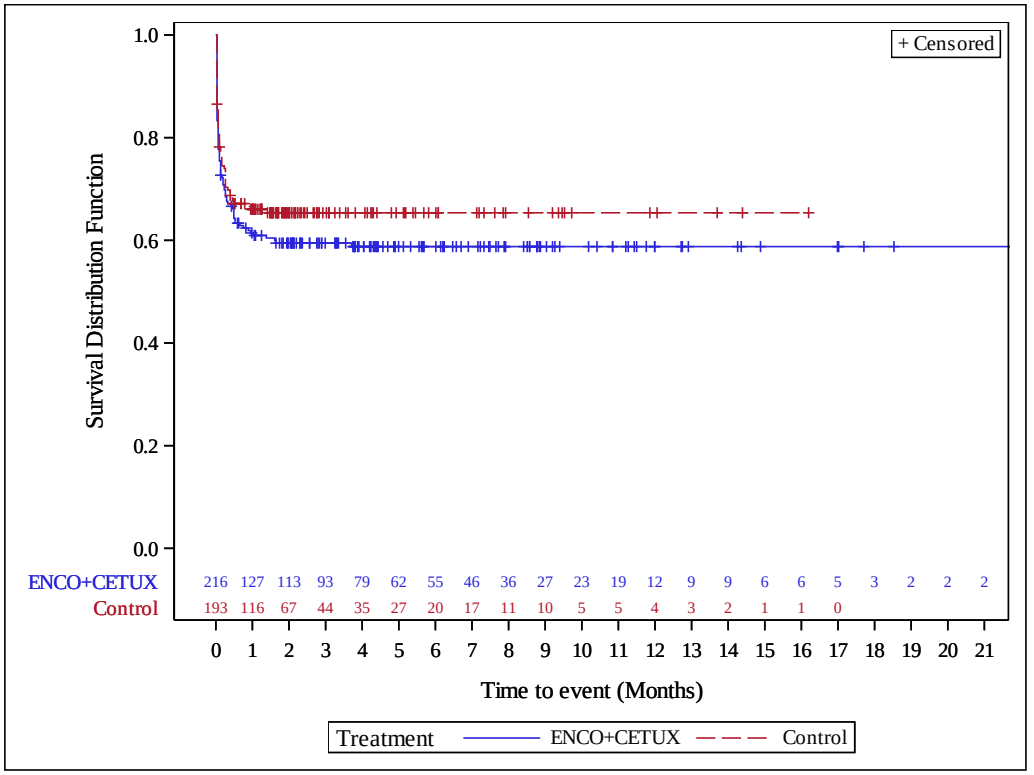
Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3) - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.1950
Yes	55/131 (42.0)	NE (1.4, NE)	35/114 (30.7)	NE (NE , NE)	1.45 (0.95, 2.22)	0.0850	
No	33/ 85 (38.8)	NE (3.7, NE)	31/ 79 (39.2)	NE (0.5, NE)	0.94 (0.58, 1.54)	0.8282	
Liver metastases 2							0.0367
No	33/ 85 (38.8)	NE (3.7, NE)	31/ 79 (39.2)	NE (0.5, NE)	0.94 (0.58, 1.54)	0.8282	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	52/121 (43.0)	NE (1.0, NE)	33/111 (29.7)	NE (NE , NE)	1.55 (1.00, 2.40)	0.0481	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (0.0, NE)	2/ 2 (100.0)	0.1 (0.1, 0.1)	0.25 (0.03, 1.81)	0.1174	

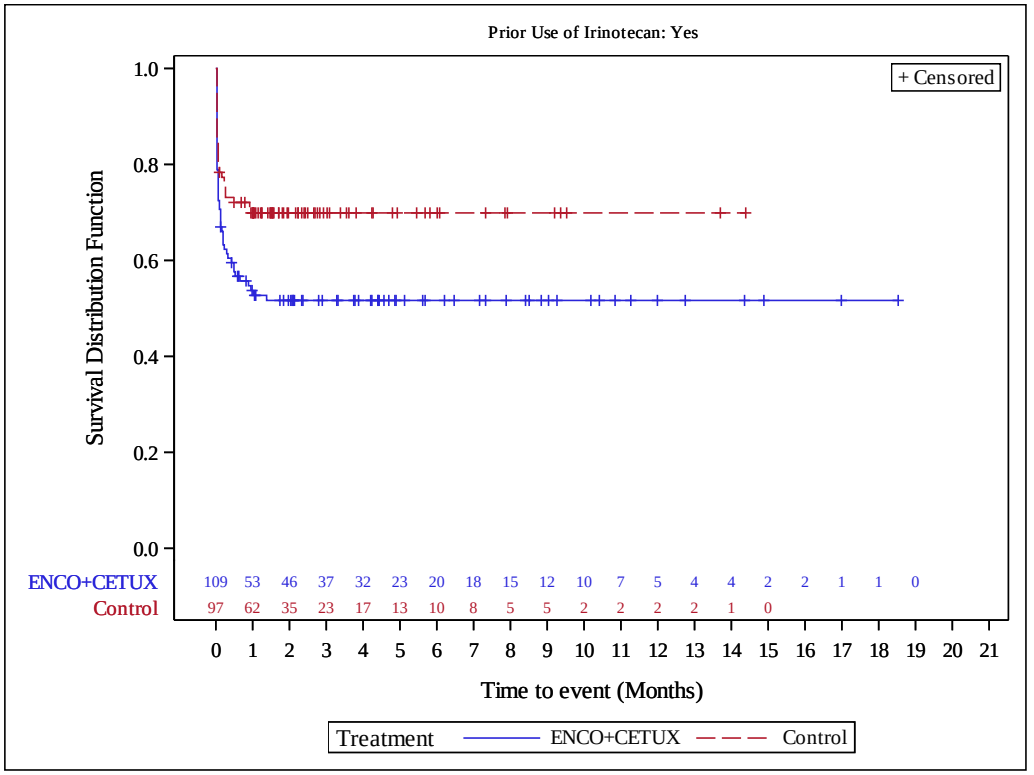
Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



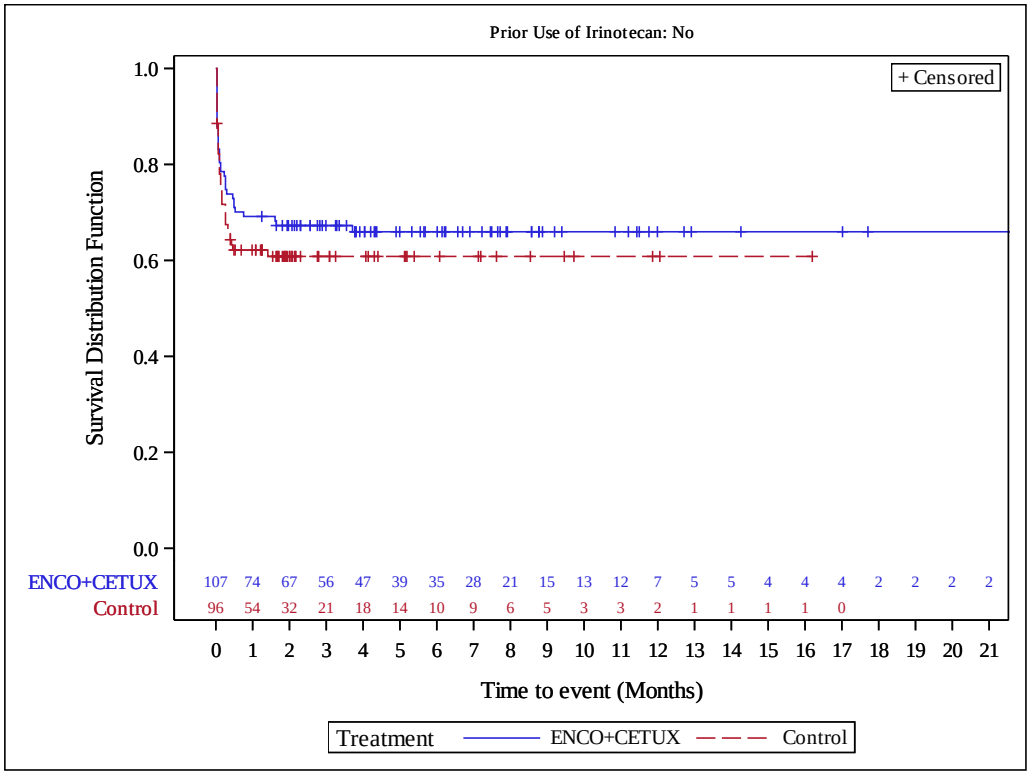
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



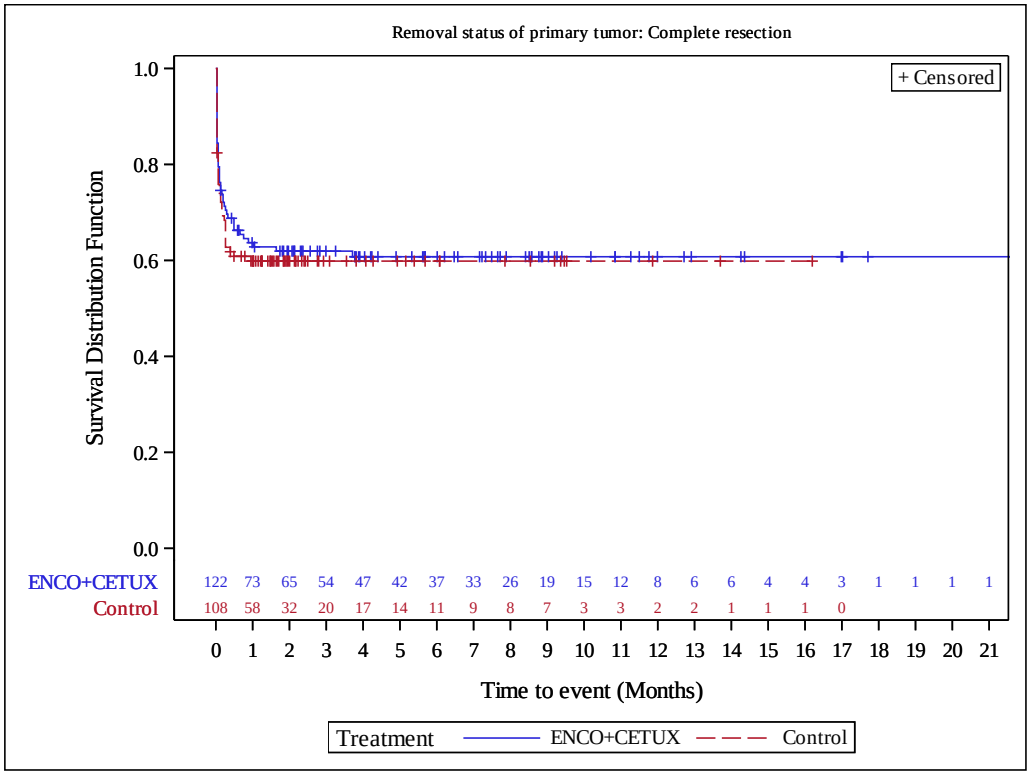
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



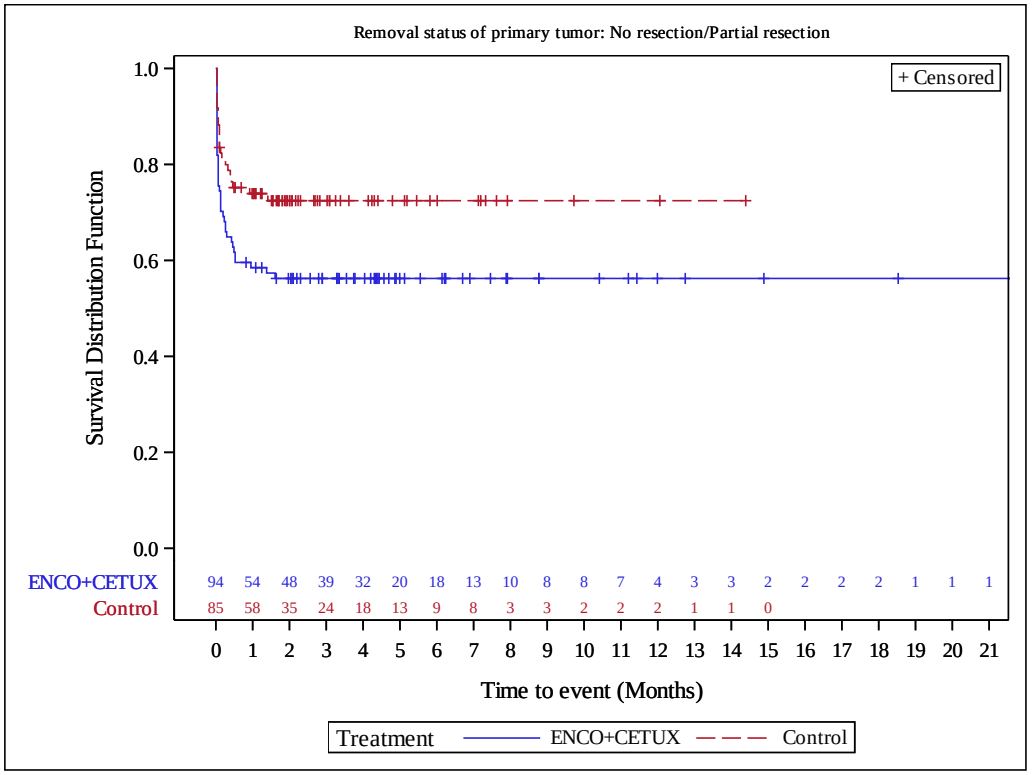
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



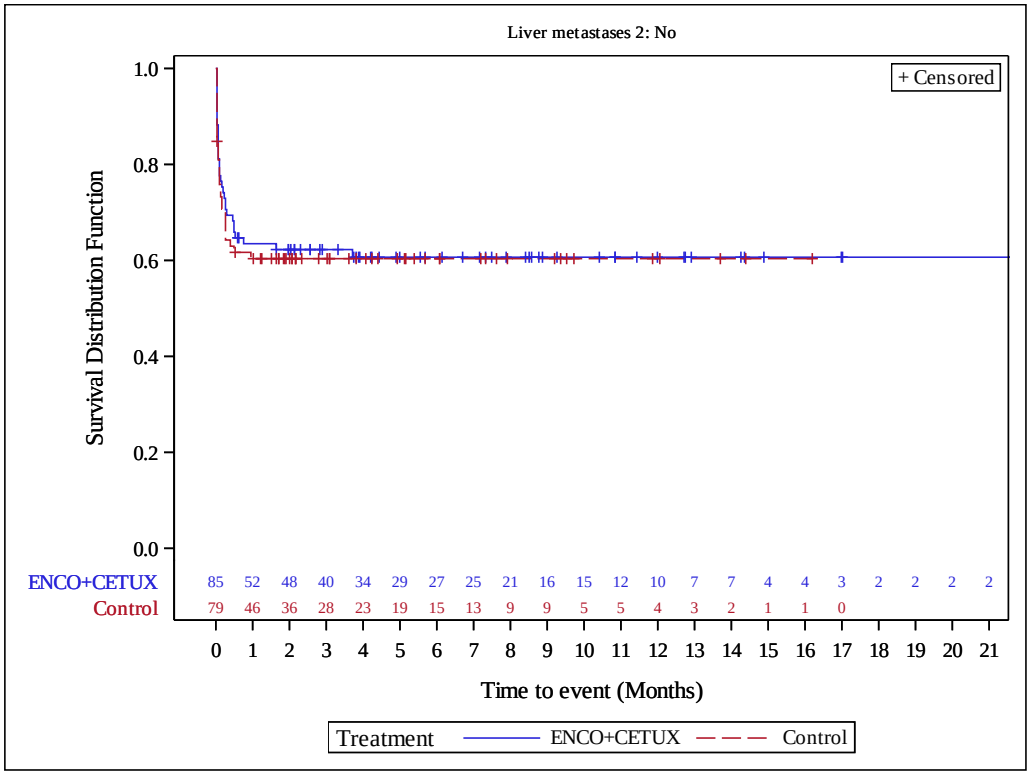
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



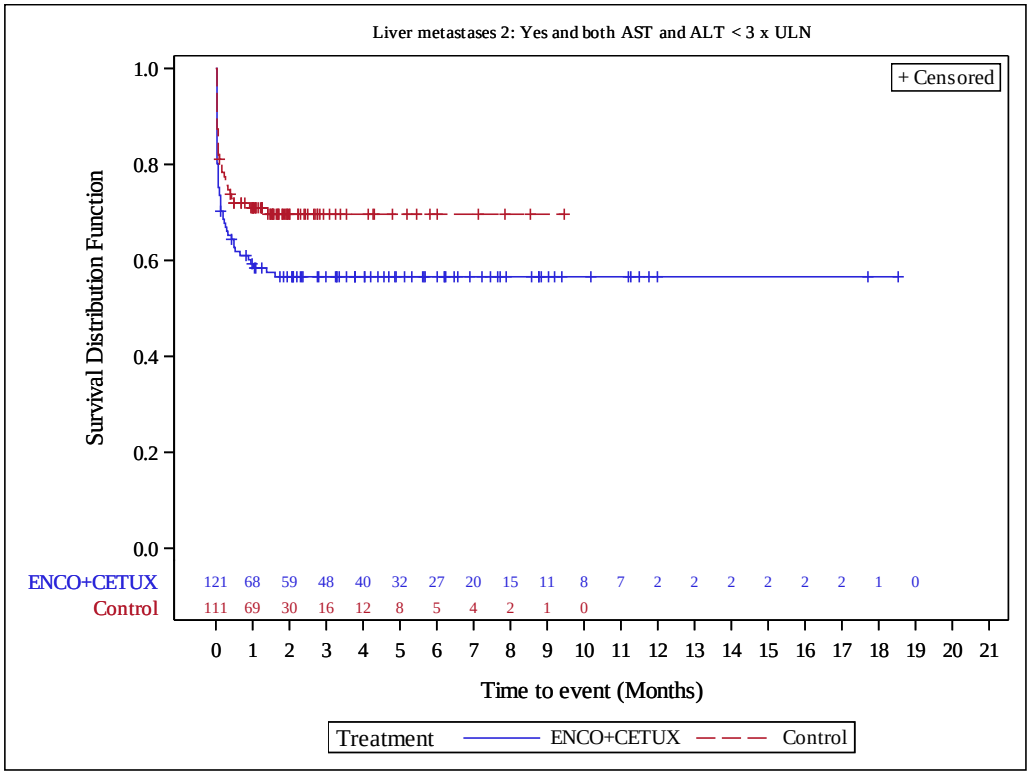
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



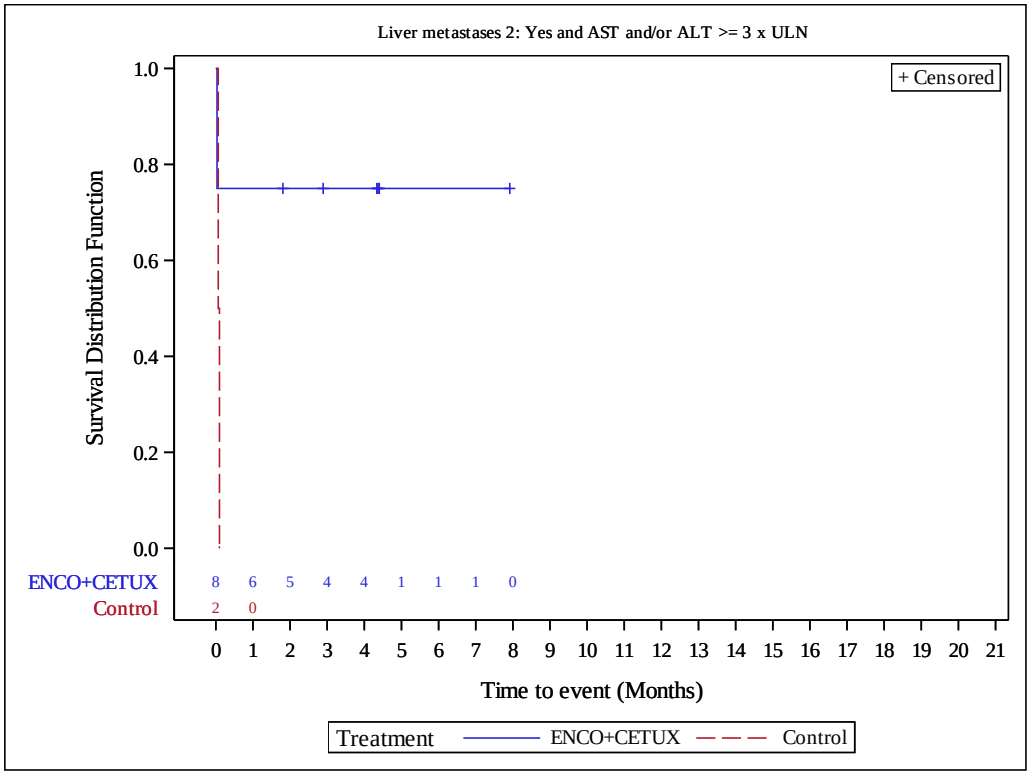
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



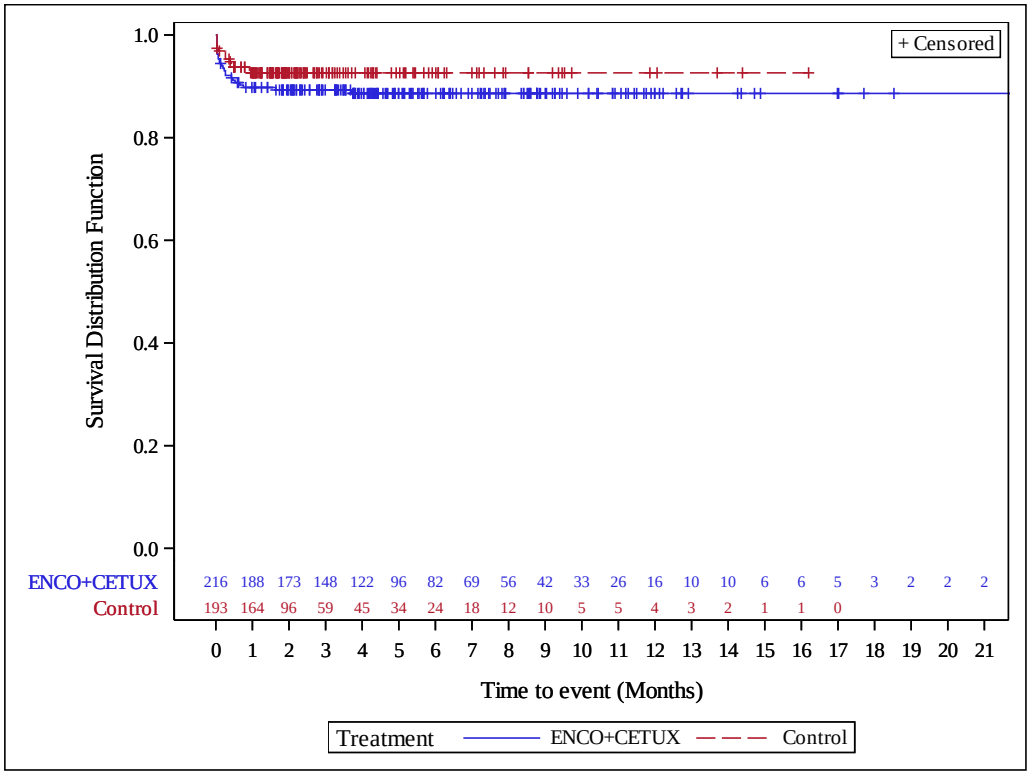
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =1)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)		14/193 (7.3)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.51 (0.78, 2.92)	
log-rank p-Value		0.2192	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =1)
(Safety Set)



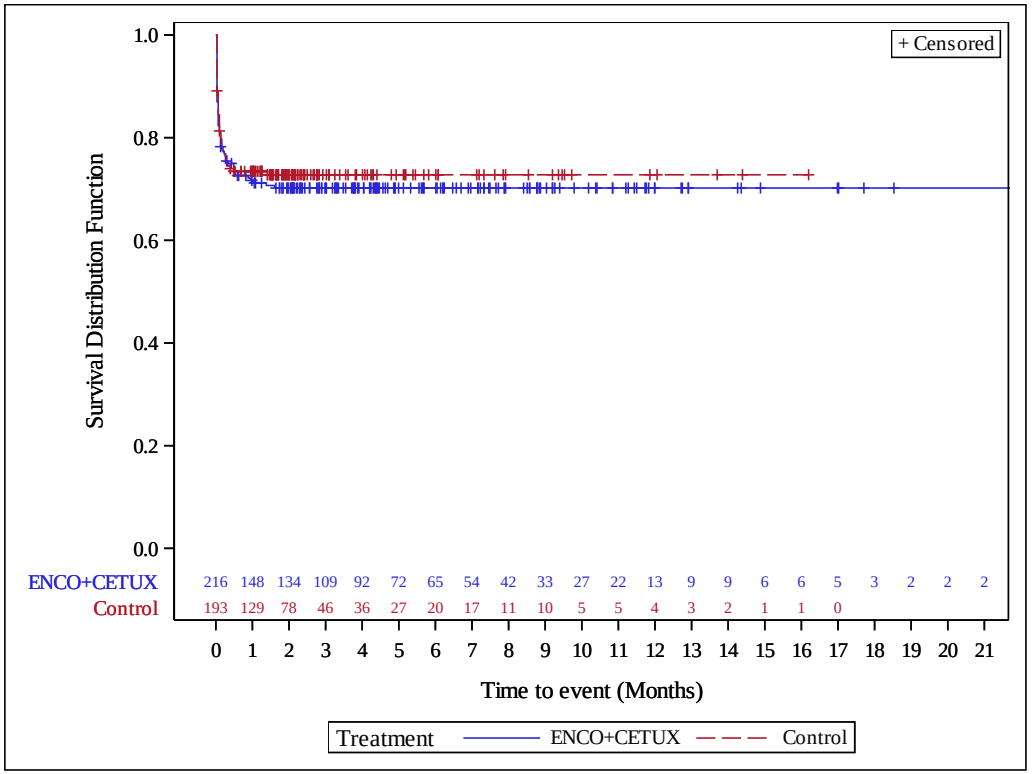
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =2)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	64/216 (29.6)		52/193 (26.9)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.10 (0.76, 1.59)	
log-rank p-Value		0.6099	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =2)
(Safety Set)



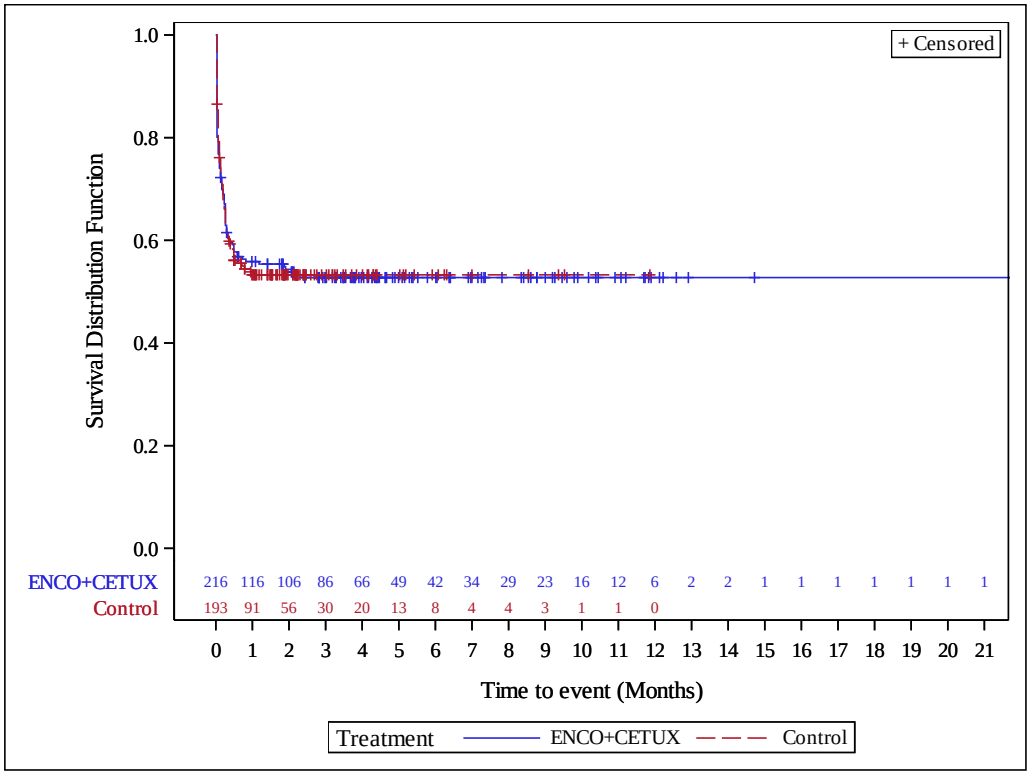
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =3)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	101/216 (46.8)		89/193 (46.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (0.6, NE)		NE (0.5, NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.01 (0.76, 1.34)	
log-rank p-Value		0.9948	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =3)
(Safety Set)



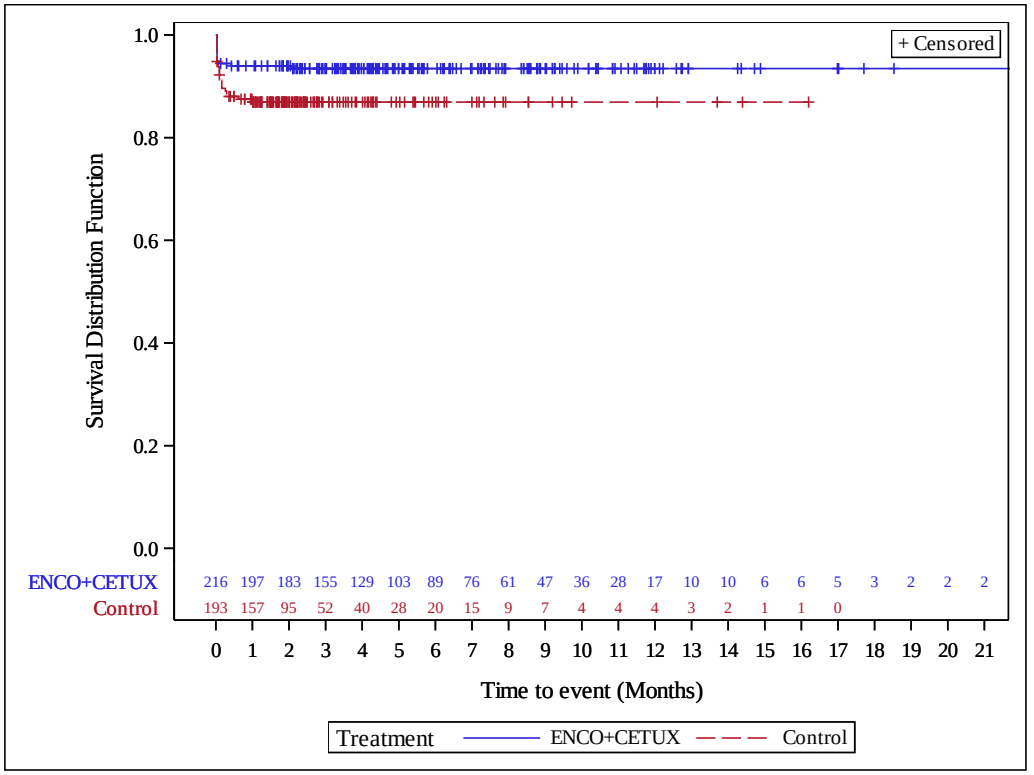
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =4)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	14/216 (6.5)		25/193 (13.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.48 (0.25, 0.93)	
log-rank p-Value		0.0241	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =4)
(Safety Set)



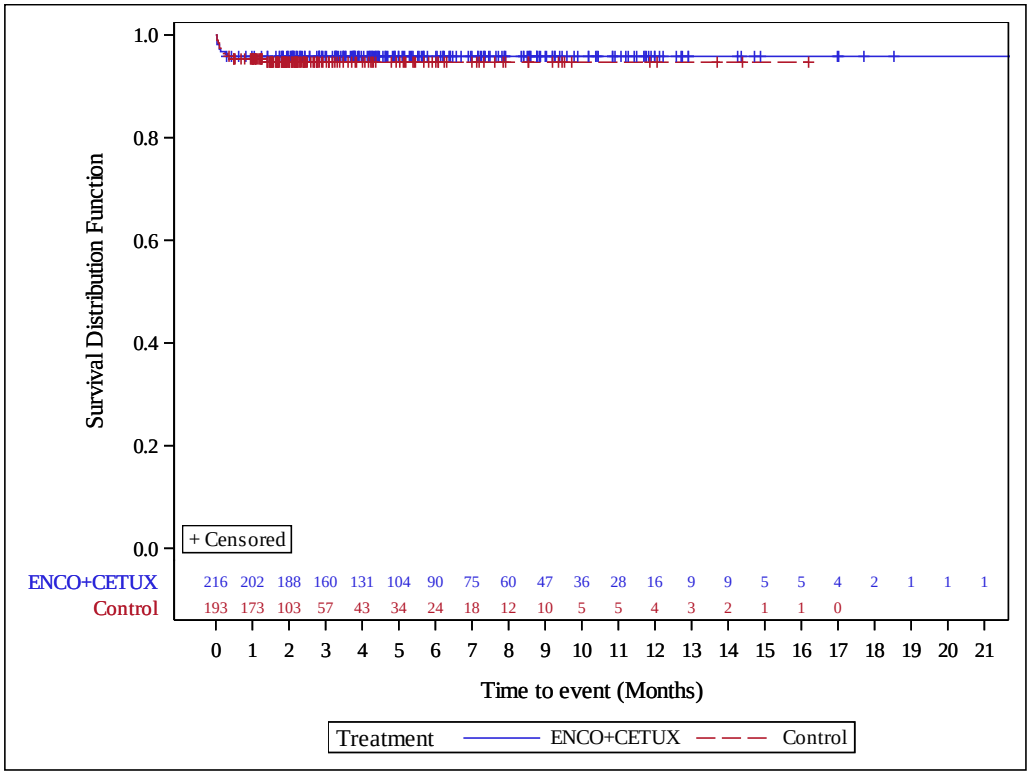
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =5)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	9/216 (4.2)		10/193 (5.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.80 (0.32, 1.97)	
log-rank p-Value		0.6232	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event (Maximum CTCAE Grade =5)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	26/216 (12.0)		33/193 (17.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (17.5, NE)		NE (8.1, NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.36 (0.21, 0.63)	
log-rank p-Value		0.0002	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.0543
0	10/111 (9.0)	NE (17.5, NE)	19/ 95 (20.0)	8.1 (8.1, NE)	0.20 (0.08, 0.46)	<.0001	
1	16/105 (15.2)	NE (NE , NE)	14/ 98 (14.3)	NE (NE , NE)	0.61 (0.29, 1.28)	0.1898	
Prior Use of Irinotecan							0.5542
Yes	13/109 (11.9)	17.5 (NE , NE)	15/ 97 (15.5)	NE (8.1, NE)	0.44 (0.20, 0.97)	0.0360	
No	13/107 (12.1)	NE (NE , NE)	18/ 96 (18.8)	NE (4.0, NE)	0.30 (0.14, 0.65)	0.0012	
Cetuximab Source							0.2946
US-licensed	6/ 28 (21.4)	6.7 (5.8, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.8, NE)	0.35 (0.07, 1.75)	0.1876	
EU-approved	20/188 (10.6)	NE (17.5, NE)	30/174 (17.2)	NE (8.1, NE)	0.34 (0.19, 0.62)	0.0002	
Region							0.5635
North America	6/ 29 (20.7)	6.7 (5.8, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.8, NE)	0.34 (0.07, 1.69)	0.1725	
Europe	16/140 (11.4)	NE (17.5, NE)	21/116 (18.1)	NE (8.1, NE)	0.33 (0.17, 0.67)	0.0012	
Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	9/ 58 (15.5)	NE (NE , NE)	0.36 (0.11, 1.20)	0.0846	
Number of Prior Regimens							0.7013
1	16/143 (11.2)	NE (NE , NE)	22/128 (17.2)	NE (NE , NE)	0.38 (0.19, 0.74)	0.0031	
2+	10/ 73 (13.7)	17.5 (NE , NE)	11/ 65 (16.9)	NE (8.1, NE)	0.34 (0.14, 0.87)	0.0204	
Race							0.1731
Caucasian	25/181 (13.8)	NE (17.5, NE)	24/148 (16.2)	NE (NE , NE)	0.47 (0.26, 0.85)	0.0107	
Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	6/ 39 (15.4)	NE (3.6, NE)	0.10 (0.01, 0.85)	0.0123	
Age <65 years vs. >=65 years							0.4164
<65 years	13/134 (9.7)	NE (NE , NE)	16/127 (12.6)	NE (NE , NE)	0.44 (0.20, 0.94)	0.0297	
>=65 years	13/ 82 (15.9)	NE (17.5, NE)	17/ 66 (25.8)	8.1 (2.8, NE)	0.26 (0.12, 0.58)	0.0004	
Gender							0.1397
Male	13/112 (11.6)	17.5 (17.5, NE)	9/ 82 (11.0)	NE (NE , NE)	0.65 (0.27, 1.59)	0.3409	
Female	13/104 (12.5)	NE (NE , NE)	24/111 (21.6)	8.1 (4.0, NE)	0.26 (0.13, 0.53)	<.0001	
Number of organs involved at baseline							0.0385
<=2	10/114 (8.8)	NE (17.5, NE)	19/104 (18.3)	NE (NE , NE)	0.23 (0.10, 0.52)	0.0002	
>=3	16/102 (15.7)	NE (NE , NE)	14/ 89 (15.7)	8.1 (8.1, NE)	0.60 (0.28, 1.24)	0.1624	
Baseline CEA							0.0483
>ULN	23/151 (15.2)	NE (NE , NE)	26/157 (16.6)	NE (8.1, NE)	0.51 (0.28, 0.92)	0.0224	
<=ULN	3/ 65 (4.6)	NE (17.5, NE)	7/ 36 (19.4)	NE (3.6, NE)	0.08 (0.01, 0.39)	0.0001	
Baseline CRP							0.0031
>ULN	16/ 77 (20.8)	NE (8.5, NE)	12/ 78 (15.4)	NE (NE , NE)	0.93 (0.43, 1.99)	0.8495	
<=ULN	10/137 (7.3)	NE (17.5, NE)	20/111 (18.0)	NE (8.1, NE)	0.16 (0.07, 0.37)	<.0001	
Removal status of primary tumor							0.1399
Complete resection	17/122 (13.9)	NE (NE , NE)	26/108 (24.1)	NE (3.3, NE)	0.31 (0.16, 0.58)	0.0002	
No resection/Partial resection	9/ 94 (9.6)	17.5 (17.5, NE)	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	0.53 (0.18, 1.51)	0.2245	
Side of tumor							0.3316
Left	6/ 80 (7.5)	NE (NE , NE)	11/ 62 (17.7)	NE (3.8, NE)	0.23 (0.08, 0.66)	0.0034	
Right	16/109 (14.7)	17.5 (NE , NE)	16/102 (15.7)	NE (8.1, NE)	0.48 (0.23, 1.01)	0.0483	
Both	2/ 11 (18.2)	NE (4.7, NE)	4/ 19 (21.1)	NE (1.7, NE)	0.52 (0.09, 2.91)	0.4485	

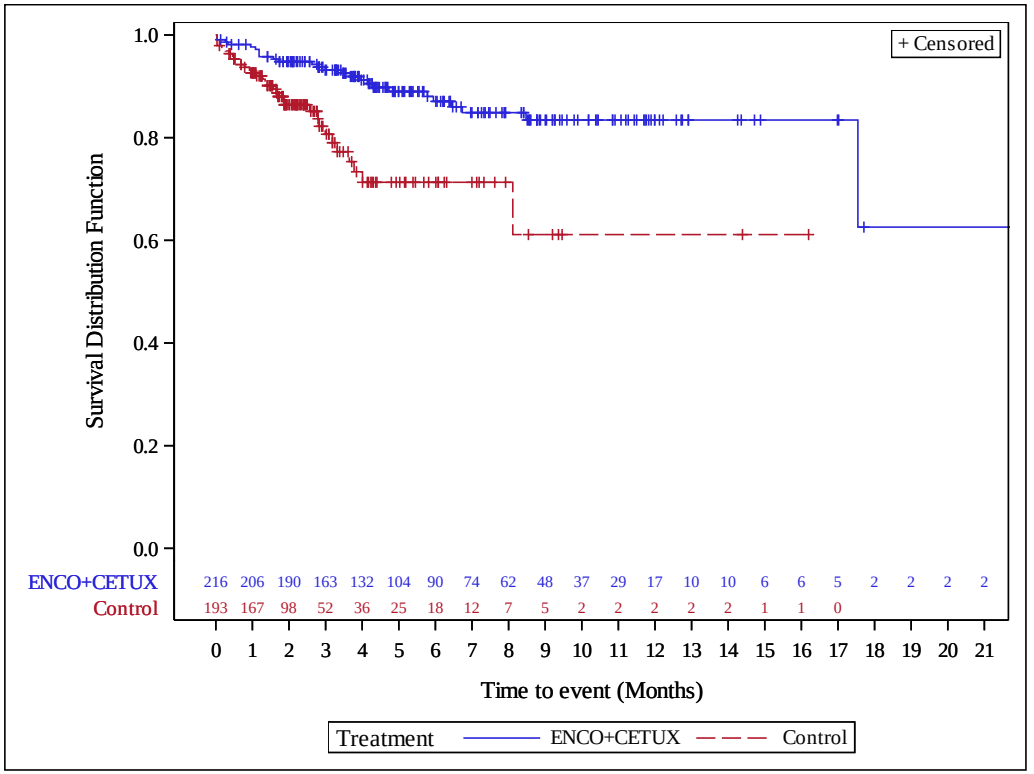
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.1672
Yes	19/131 (14.5)	17.5 (17.5, NE)	16/114 (14.0)	NE (NE , NE)	0.49 (0.24, 1.01)	0.0490	
No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	17/ 79 (21.5)	NE (8.1, NE)	0.22 (0.09, 0.55)	0.0004	
Liver metastases 2							0.4703
No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	17/ 79 (21.5)	NE (8.1, NE)	0.22 (0.09, 0.55)	0.0004	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	17/121 (14.0)	17.5 (17.5, NE)	16/111 (14.4)	NE (NE , NE)	0.44 (0.21, 0.93)	0.0284	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

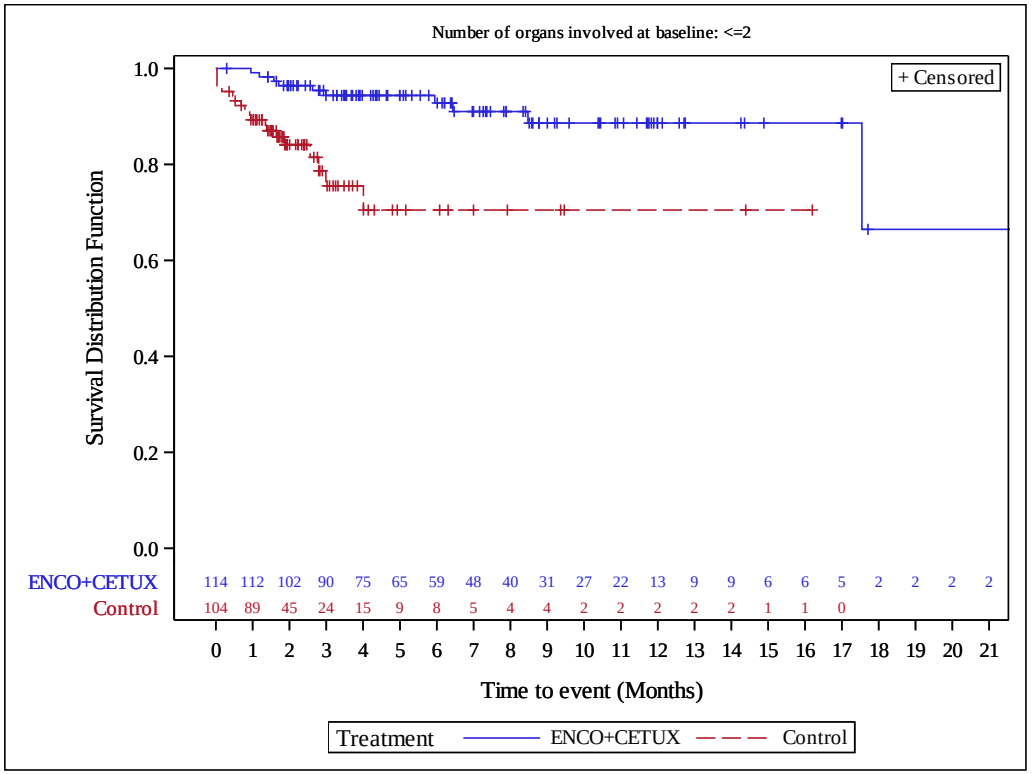
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)



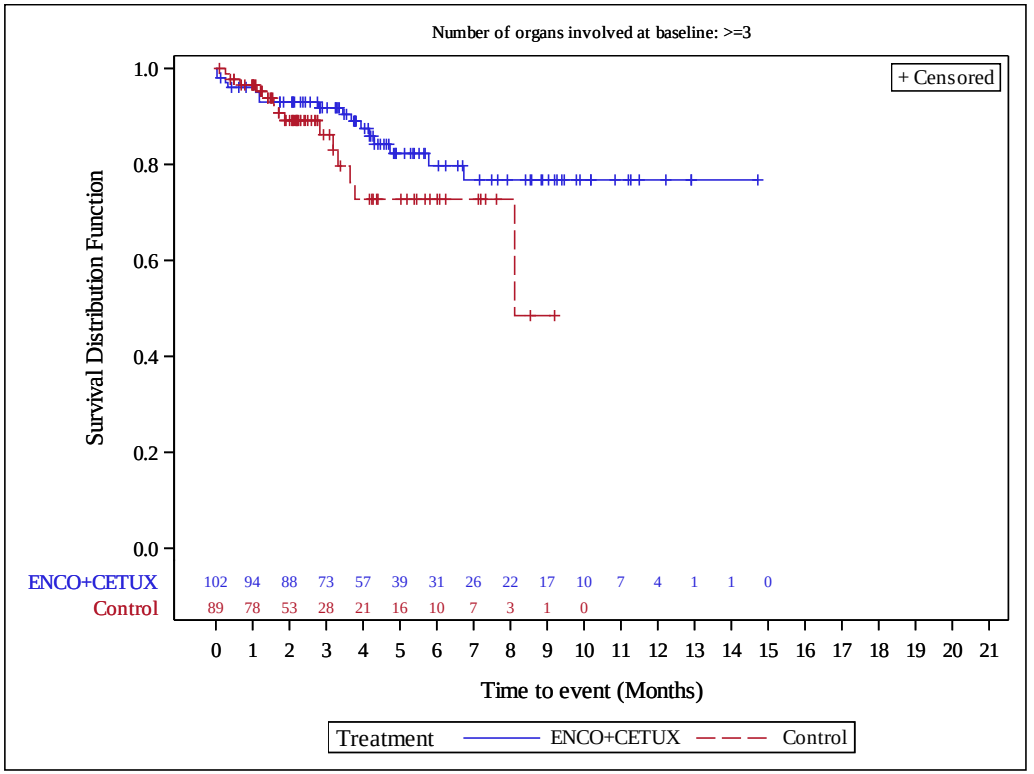
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)



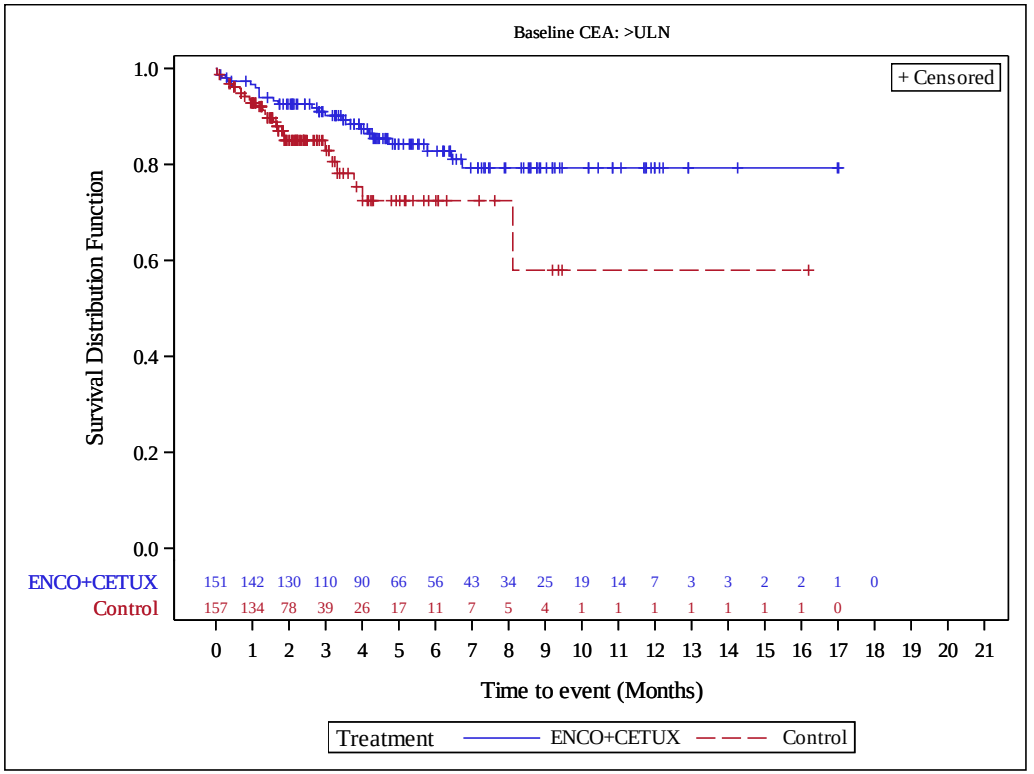
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)



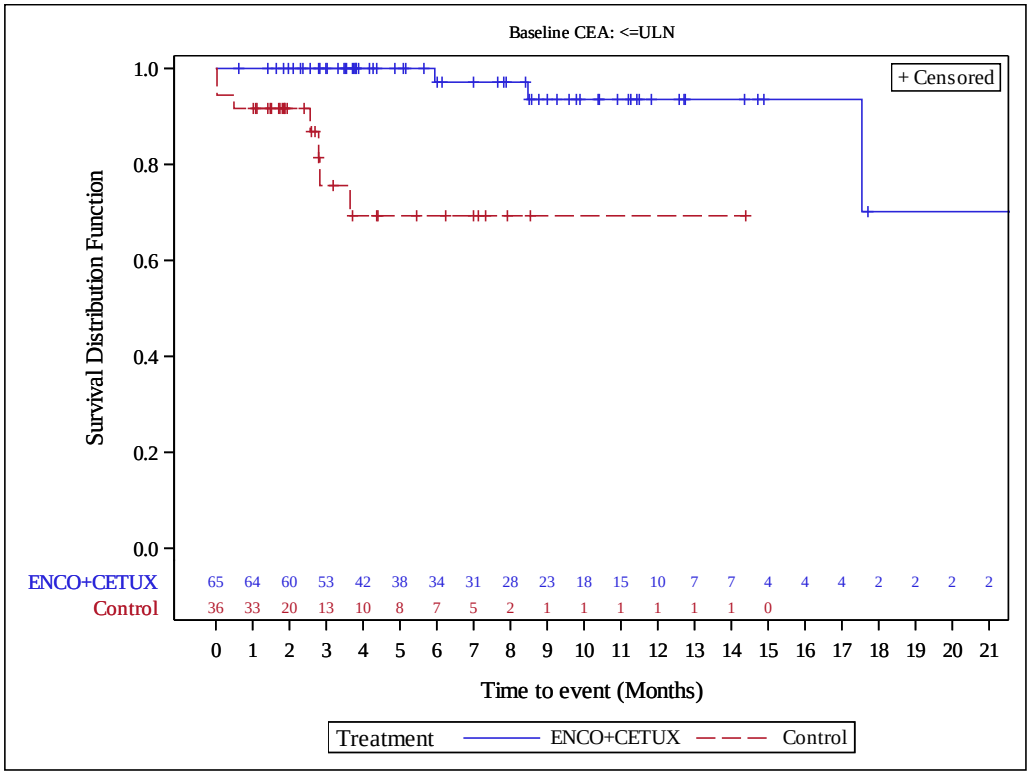
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)



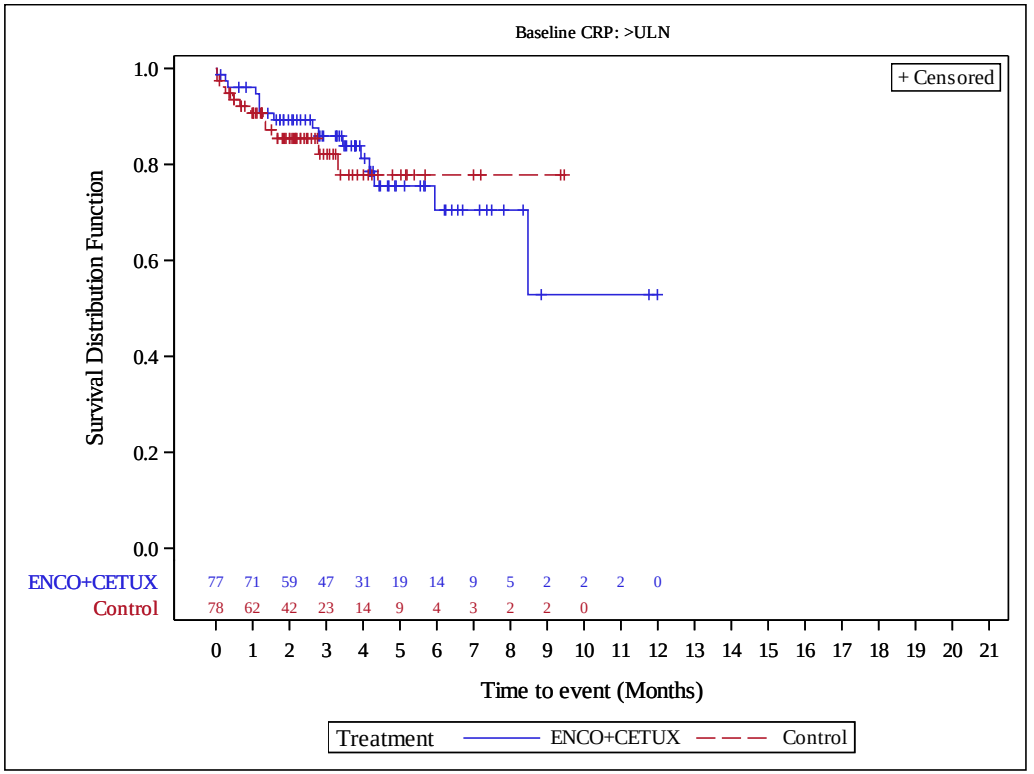
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)



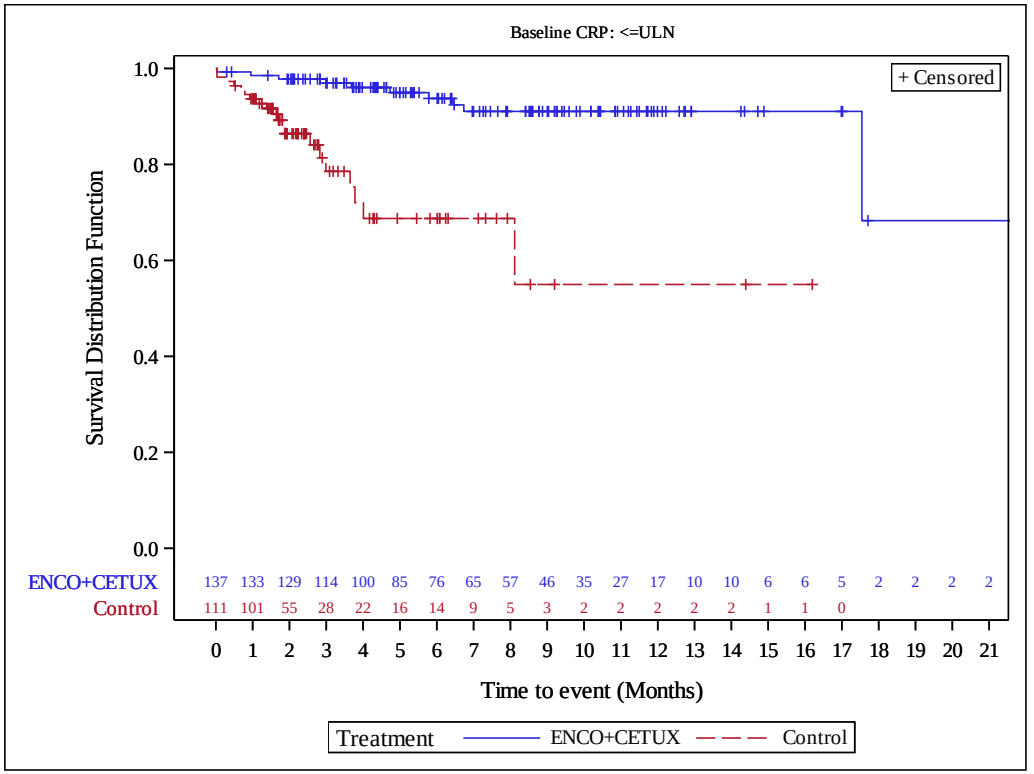
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	139/216 (64.4)		102/193 (52.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	2.3 (1.4, 3.4)		2.0 (1.0, 2.5)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.96 (0.74, 1.25)	
log-rank p-Value		0.7828	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9724
0	78/111 (70.3)	2.0 (1.0, 3.4)	53/ 95 (55.8)	1.6 (1.0, 3.0)	0.93 (0.65, 1.34)	0.7198	
1	61/105 (58.1)	2.7 (1.3, 5.2)	49/ 98 (50.0)	2.3 (1.0, NE)	0.97 (0.66, 1.42)	0.8675	
Prior Use of Irinotecan							0.8740
Yes	67/109 (61.5)	2.7 (1.0, 3.5)	50/ 97 (51.5)	1.9 (1.0, 2.6)	1.00 (0.69, 1.46)	0.9972	
No	72/107 (67.3)	2.3 (1.2, 4.5)	52/ 96 (54.2)	2.0 (1.0, 3.3)	0.92 (0.64, 1.33)	0.6517	
Cetuximab Source							0.0463
US-licensed	20/ 28 (71.4)	1.7 (0.3, 5.8)	6/ 19 (31.6)	NE (1.4, NE)	2.23 (0.88, 5.64)	0.0822	
EU-approved	119/188 (63.3)	2.4 (1.4, 3.4)	96/174 (55.2)	1.7 (1.0, 2.5)	0.88 (0.67, 1.16)	0.3653	
Region							0.0630
North America	21/ 29 (72.4)	1.5 (0.2, 5.2)	6/ 19 (31.6)	NE (1.4, NE)	2.34 (0.93, 5.89)	0.0619	
Europe	86/140 (61.4)	2.5 (1.5, 4.2)	67/116 (57.8)	1.2 (0.9, 2.2)	0.79 (0.57, 1.10)	0.1554	
Rest of World	32/ 47 (68.1)	1.5 (0.5, 3.5)	29/ 58 (50.0)	2.4 (0.9, NE)	1.14 (0.67, 1.92)	0.6402	
Number of Prior Regimens							0.3583
1	92/143 (64.3)	2.3 (1.2, 3.7)	71/128 (55.5)	1.6 (1.0, 2.6)	0.91 (0.66, 1.25)	0.5609	
2+	47/ 73 (64.4)	2.7 (1.4, 4.2)	31/ 65 (47.7)	2.3 (1.0, NE)	1.08 (0.68, 1.73)	0.7416	
Race							0.4074
Caucasian	119/181 (65.7)	2.0 (1.2, 3.3)	77/148 (52.0)	2.0 (1.0, 3.3)	1.06 (0.79, 1.42)	0.7135	
Non-Caucasian	17/ 28 (60.7)	2.7 (0.3, NE)	22/ 39 (56.4)	1.6 (0.6, 3.0)	0.78 (0.40, 1.54)	0.4799	
Age <65 years vs. >=65 years							0.2486
<65 years	88/134 (65.7)	2.4 (1.1, 3.5)	64/127 (50.4)	2.3 (1.1, 4.6)	1.07 (0.77, 1.50)	0.6824	
>=65 years	51/ 82 (62.2)	2.3 (1.2, 5.1)	38/ 66 (57.6)	1.1 (0.8, 2.6)	0.78 (0.51, 1.20)	0.2701	
Gender							0.0223
Male	71/112 (63.4)	3.4 (1.5, 5.1)	51/ 82 (62.2)	1.0 (0.7, 1.6)	0.69 (0.48, 1.00)	0.0535	
Female	68/104 (65.4)	1.6 (1.0, 2.5)	51/111 (45.9)	2.4 (1.8, NE)	1.30 (0.90, 1.88)	0.1686	
Number of organs involved at baseline							0.1558
<=2	78/114 (68.4)	1.6 (1.0, 3.4)	49/104 (47.1)	2.4 (1.0, NE)	1.17 (0.81, 1.70)	0.3928	
>=3	61/102 (59.8)	2.7 (1.5, 4.6)	53/ 89 (59.6)	1.4 (0.8, 2.3)	0.79 (0.54, 1.15)	0.2189	
Baseline CEA							0.6320
>ULN	94/151 (62.3)	2.4 (1.5, 3.7)	82/157 (52.2)	1.8 (1.0, 3.3)	0.93 (0.69, 1.26)	0.6499	
<=ULN	45/ 65 (69.2)	1.5 (0.7, 4.5)	20/ 36 (55.6)	2.3 (1.0, 3.0)	1.05 (0.62, 1.80)	0.8476	
Baseline CRP							0.6223
>ULN	44/ 77 (57.1)	3.1 (1.4, 5.1)	35/ 78 (44.9)	2.5 (1.7, NE)	0.99 (0.63, 1.56)	0.9807	
<=ULN	94/137 (68.6)	1.9 (0.9, 3.3)	66/111 (59.5)	1.1 (0.9, 2.3)	0.93 (0.67, 1.28)	0.6490	
Removal status of primary tumor							0.9098
Complete resection	84/122 (68.9)	2.1 (1.2, 3.1)	61/108 (56.5)	1.1 (0.9, 3.0)	0.94 (0.67, 1.32)	0.7134	
No resection/Partial resection	55/ 94 (58.5)	3.3 (1.2, 5.2)	41/ 85 (48.2)	2.3 (1.4, NE)	0.99 (0.65, 1.49)	0.9487	
Side of tumor							0.6136
Left	51/ 80 (63.8)	2.3 (1.0, 4.6)	33/ 62 (53.2)	1.6 (0.9, 3.3)	0.90 (0.57, 1.42)	0.6472	
Right	72/109 (66.1)	2.1 (1.2, 4.2)	52/102 (51.0)	2.0 (1.0, 3.0)	1.06 (0.74, 1.52)	0.7674	
Both	7/ 11 (63.6)	3.4 (0.2, 7.7)	11/ 19 (57.9)	1.2 (0.3, 4.6)	0.65 (0.23, 1.84)	0.4276	

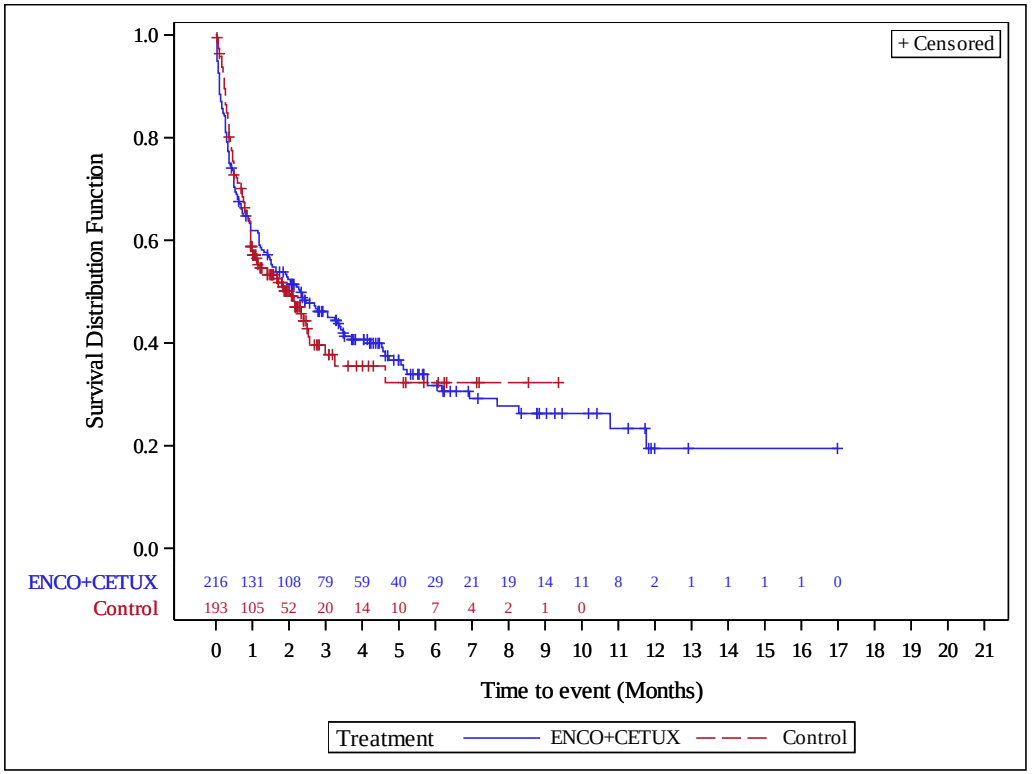
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.2423
Yes	79/131 (60.3)	2.5 (1.2, 4.2)	59/114 (51.8)	1.4 (0.9, NE)	0.86 (0.61, 1.22)	0.3985	
No	60/ 85 (70.6)	1.6 (0.8, 3.7)	43/ 79 (54.4)	2.4 (1.0, 3.3)	1.12 (0.75, 1.68)	0.5649	
Liver metastases 2							0.4313
No	60/ 85 (70.6)	1.6 (0.8, 3.7)	43/ 79 (54.4)	2.4 (1.0, 3.3)	1.12 (0.75, 1.68)	0.5649	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	73/121 (60.3)	2.8 (1.2, 4.6)	58/111 (52.3)	1.4 (0.9, NE)	0.82 (0.57, 1.17)	0.2663	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	6/ 8 (75.0)	0.4 (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

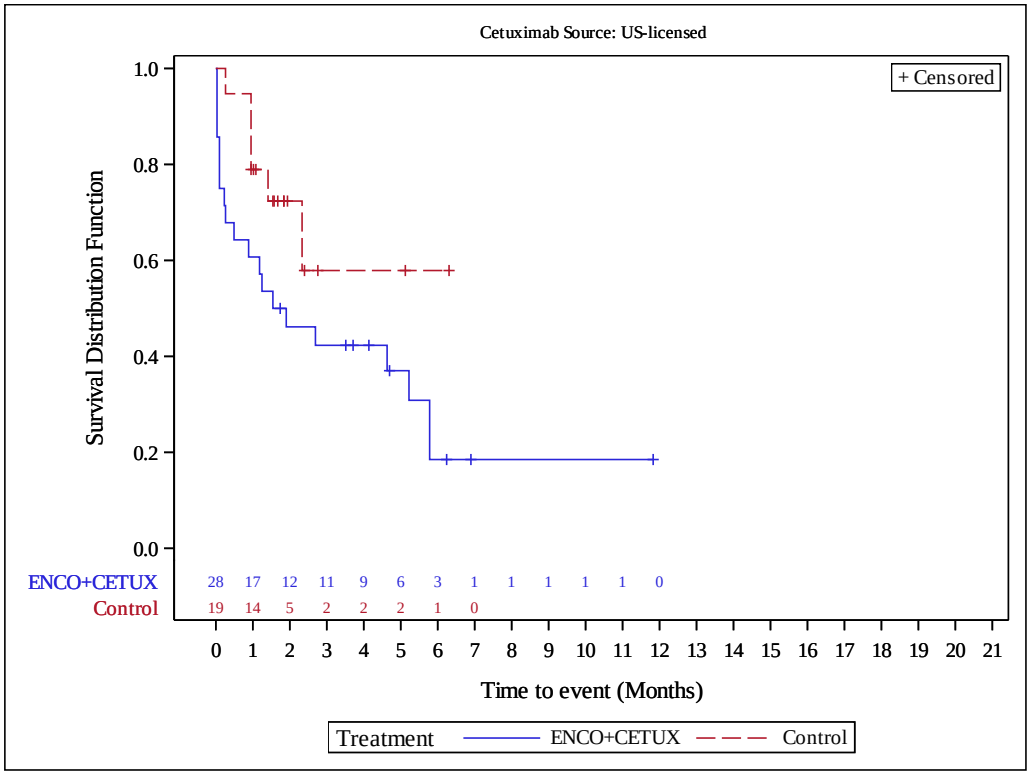
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)



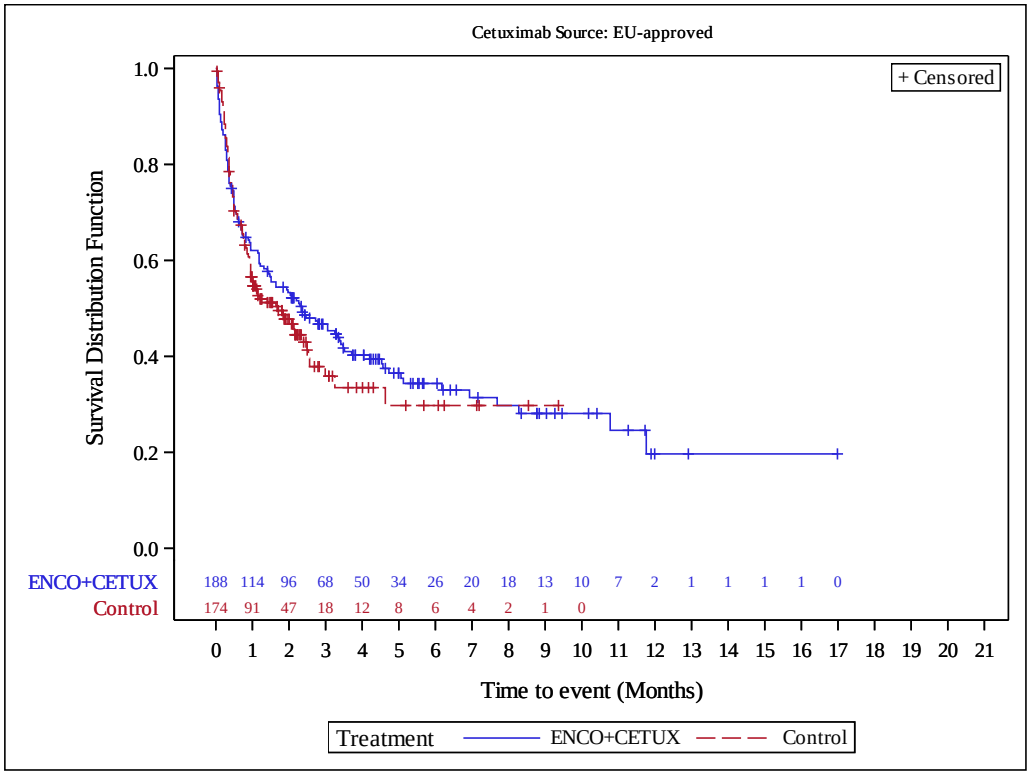
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)



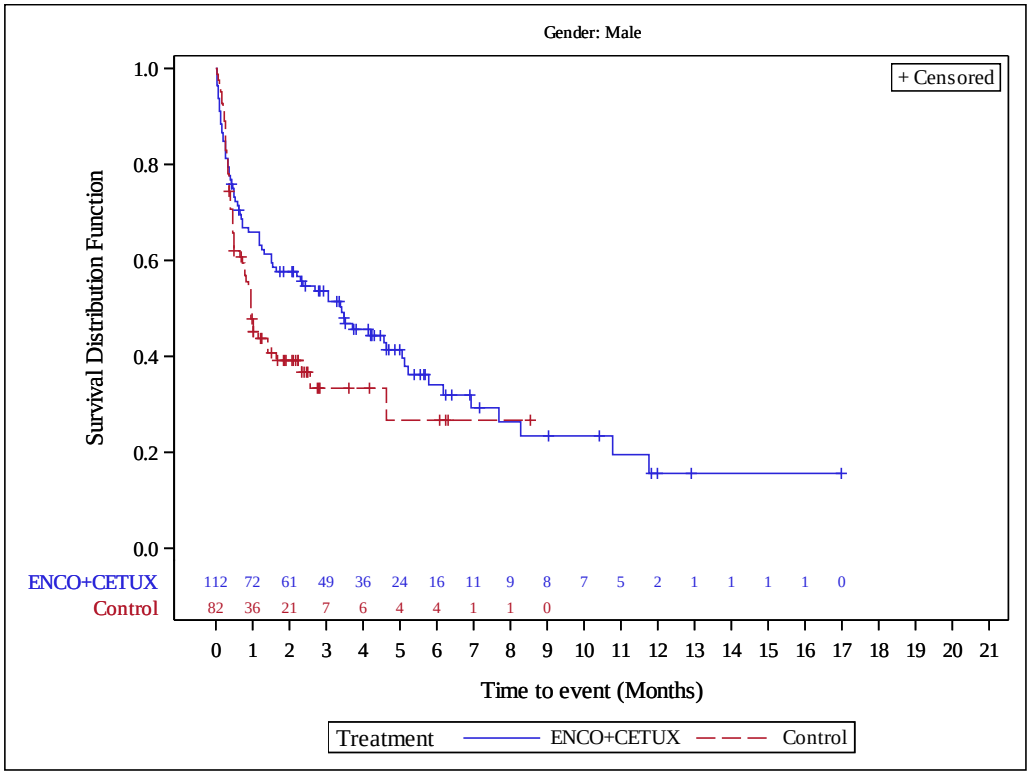
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)



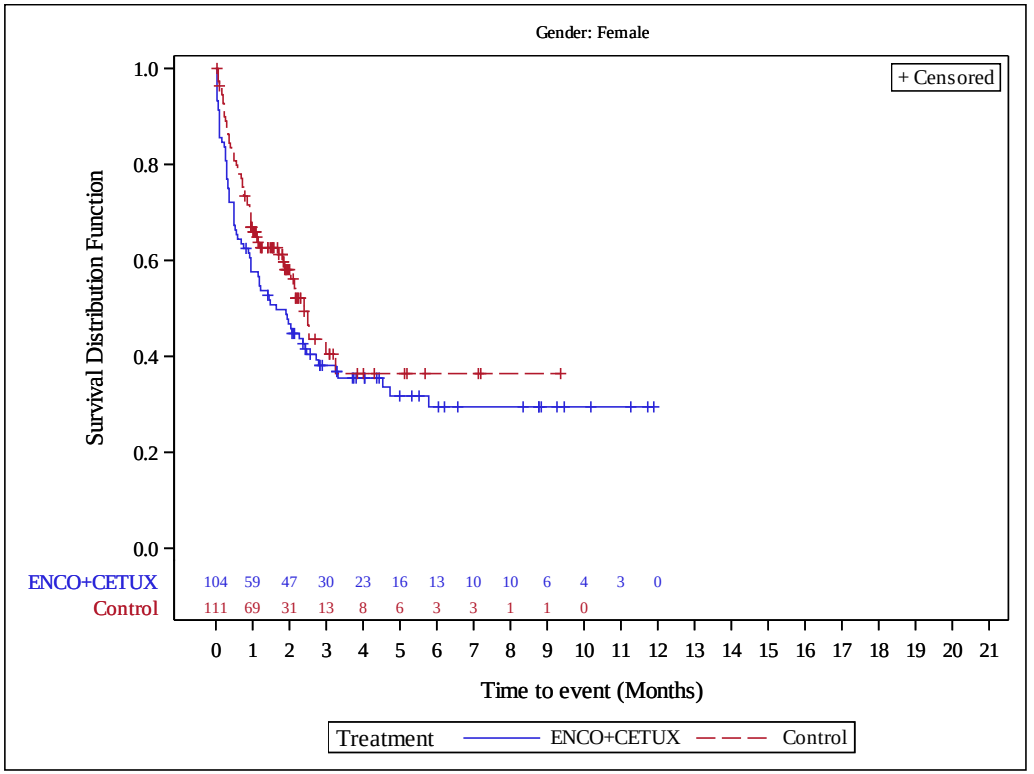
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	5/216 (2.3)		3/193 (1.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.00 (0.23, 4.37)	
log-rank p-Value		0.9997	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							
0	2/111 (1.8)		2/ 95 (2.1)				
1	3/105 (2.9)		1/ 98 (1.0)				
Prior Use of Irinotecan							
Yes	4/109 (3.7)		1/ 97 (1.0)				
No	1/107 (0.9)		2/ 96 (2.1)				
Cetuximab Source							
US-licensed	0/ 28 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
EU-approved	5/188 (2.7)		3/174 (1.7)				
Region							
North America	0/ 29 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
Europe	4/140 (2.9)		2/116 (1.7)				
Rest of World	1/ 47 (2.1)		1/ 58 (1.7)				
Number of Prior Regimens							
1	3/143 (2.1)		3/128 (2.3)				
2+	2/ 73 (2.7)		0/ 65 (0.0)				
Race							
Caucasian	5/181 (2.8)		3/148 (2.0)				
Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)		0/ 39 (0.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							
<65 years	3/134 (2.2)		1/127 (0.8)				
>=65 years	2/ 82 (2.4)		2/ 66 (3.0)				
Gender							
Male	4/112 (3.6)		3/ 82 (3.7)				
Female	1/104 (1.0)		0/111 (0.0)				
Number of organs involved at baseline							
<=2	0/114 (0.0)		0/104 (0.0)				
>=3	5/102 (4.9)		3/ 89 (3.4)				
Baseline CEA							
>ULN	5/151 (3.3)		3/157 (1.9)				
<=ULN	0/ 65 (0.0)		0/ 36 (0.0)				
Baseline CRP							
>ULN	3/ 77 (3.9)		2/ 78 (2.6)				
<=ULN	2/137 (1.5)		1/111 (0.9)				
Removal status of primary tumor							
Complete resection	4/122 (3.3)		1/108 (0.9)				
No resection/Partial resection	1/ 94 (1.1)		2/ 85 (2.4)				
Side of tumor							
Left	0/ 80 (0.0)		0/ 62 (0.0)				
Right	1/109 (0.9)		2/102 (2.0)				
Both	3/ 11 (27.3)		1/ 19 (5.3)				

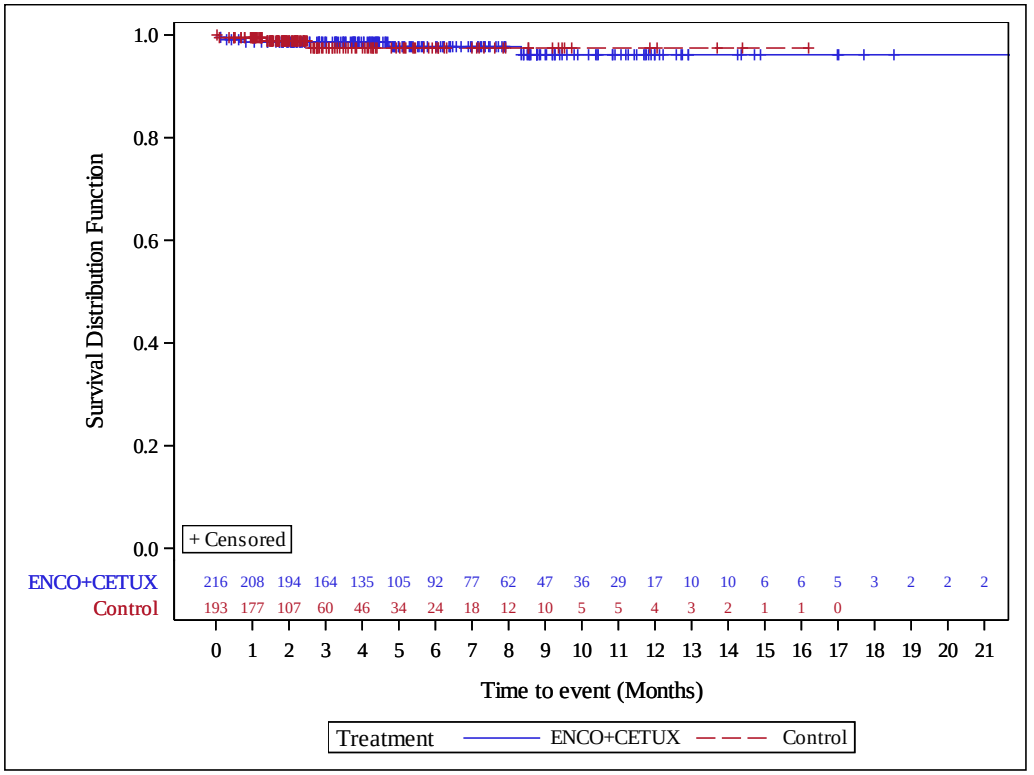
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							
Yes	4/131 (3.1)		2/114 (1.8)				
No	1/ 85 (1.2)		1/ 79 (1.3)				
Liver metastases 2							
No	1/ 85 (1.2)		1/ 79 (1.3)				
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)		2/111 (1.8)				
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							
0	0/111 (0.0)		0/ 95 (0.0)				
1	1/105 (1.0)		0/ 98 (0.0)				
Prior Use of Irinotecan							
Yes	0/109 (0.0)		0/ 97 (0.0)				
No	1/107 (0.9)		0/ 96 (0.0)				
Cetuximab Source							
US-licensed	0/ 28 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
EU-approved	1/188 (0.5)		0/174 (0.0)				
Region							
North America	0/ 29 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
Europe	1/140 (0.7)		0/116 (0.0)				
Rest of World	0/ 47 (0.0)		0/ 58 (0.0)				
Number of Prior Regimens							
1	1/143 (0.7)		0/128 (0.0)				
2+	0/ 73 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Race							
Caucasian	1/181 (0.6)		0/148 (0.0)				
Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)		0/ 39 (0.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							
<65 years	1/134 (0.7)		0/127 (0.0)				
>=65 years	0/ 82 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
Gender							
Male	1/112 (0.9)		0/ 82 (0.0)				
Female	0/104 (0.0)		0/111 (0.0)				
Number of organs involved at baseline							
<=2	0/114 (0.0)		0/104 (0.0)				
>=3	1/102 (1.0)		0/ 89 (0.0)				
Baseline CEA							
>ULN	0/151 (0.0)		0/157 (0.0)				
<=ULN	1/ 65 (1.5)		0/ 36 (0.0)				
Baseline CRP							
>ULN	0/ 77 (0.0)		0/ 78 (0.0)				
<=ULN	1/137 (0.7)		0/111 (0.0)				
Removal status of primary tumor							
Complete resection	1/122 (0.8)		0/108 (0.0)				
No resection/Partial resection	0/ 94 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Side of tumor							
Left	1/ 80 (1.3)		0/ 62 (0.0)				
Right	0/109 (0.0)		0/102 (0.0)				
Both	0/ 11 (0.0)		0/ 19 (0.0)				

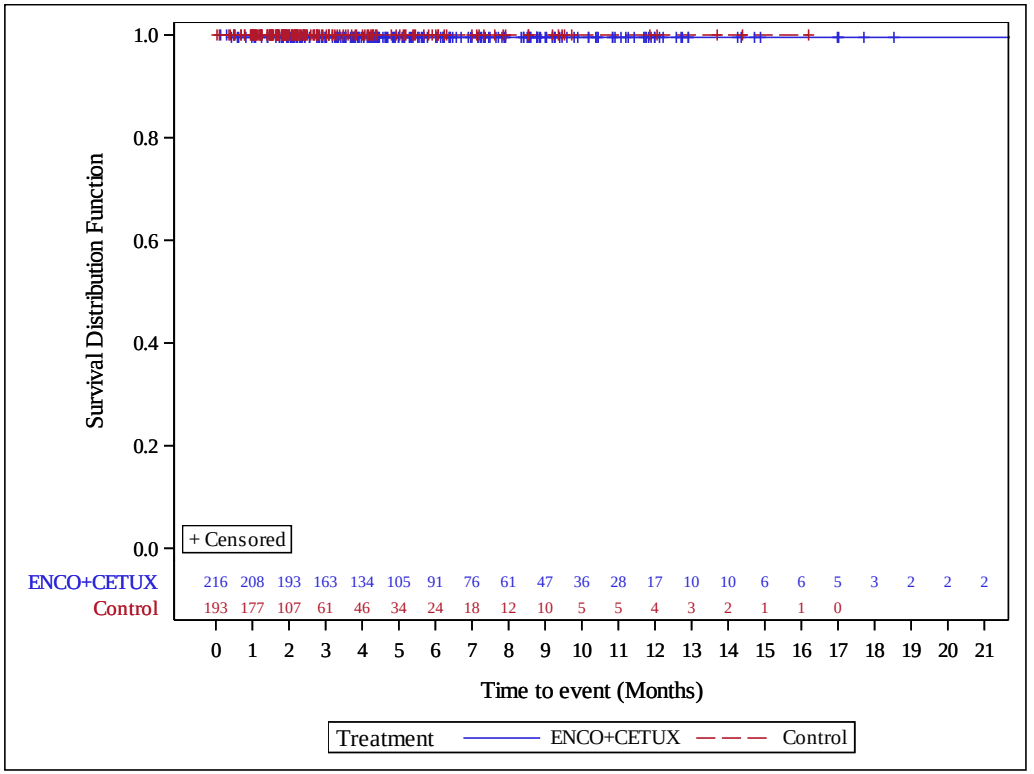
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							
Yes	1/131 (0.8)		0/114 (0.0)				
No	0/ 85 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
Liver metastases 2							
No	0/ 85 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)		0/111 (0.0)				
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	3/216 (1.4)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							
0	1/111 (0.9)		0/ 95 (0.0)				
1	2/105 (1.9)		0/ 98 (0.0)				
Prior Use of Irinotecan							
Yes	1/109 (0.9)		0/ 97 (0.0)				
No	2/107 (1.9)		0/ 96 (0.0)				
Cetuximab Source							
US-licensed	0/ 28 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
EU-approved	3/188 (1.6)		0/174 (0.0)				
Region							
North America	0/ 29 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
Europe	3/140 (2.1)		0/116 (0.0)				
Rest of World	0/ 47 (0.0)		0/ 58 (0.0)				
Number of Prior Regimens							
1	2/143 (1.4)		0/128 (0.0)				
2+	1/ 73 (1.4)		0/ 65 (0.0)				
Race							
Caucasian	2/181 (1.1)		0/148 (0.0)				
Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)		0/ 39 (0.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							
<65 years	2/134 (1.5)		0/127 (0.0)				
>=65 years	1/ 82 (1.2)		0/ 66 (0.0)				
Gender							
Male	2/112 (1.8)		0/ 82 (0.0)				
Female	1/104 (1.0)		0/111 (0.0)				
Number of organs involved at baseline							
<=2	3/114 (2.6)		0/104 (0.0)				
>=3	0/102 (0.0)		0/ 89 (0.0)				
Baseline CEA							
>ULN	1/151 (0.7)		0/157 (0.0)				
<=ULN	2/ 65 (3.1)		0/ 36 (0.0)				
Baseline CRP							
>ULN	1/ 77 (1.3)		0/ 78 (0.0)				
<=ULN	2/137 (1.5)		0/111 (0.0)				
Removal status of primary tumor							
Complete resection	3/122 (2.5)		0/108 (0.0)				
No resection/Partial resection	0/ 94 (0.0)		0/ 85 (0.0)				
Side of tumor							
Left	1/ 80 (1.3)		0/ 62 (0.0)				
Right	1/109 (0.9)		0/102 (0.0)				
Both	1/ 11 (9.1)		0/ 19 (0.0)				

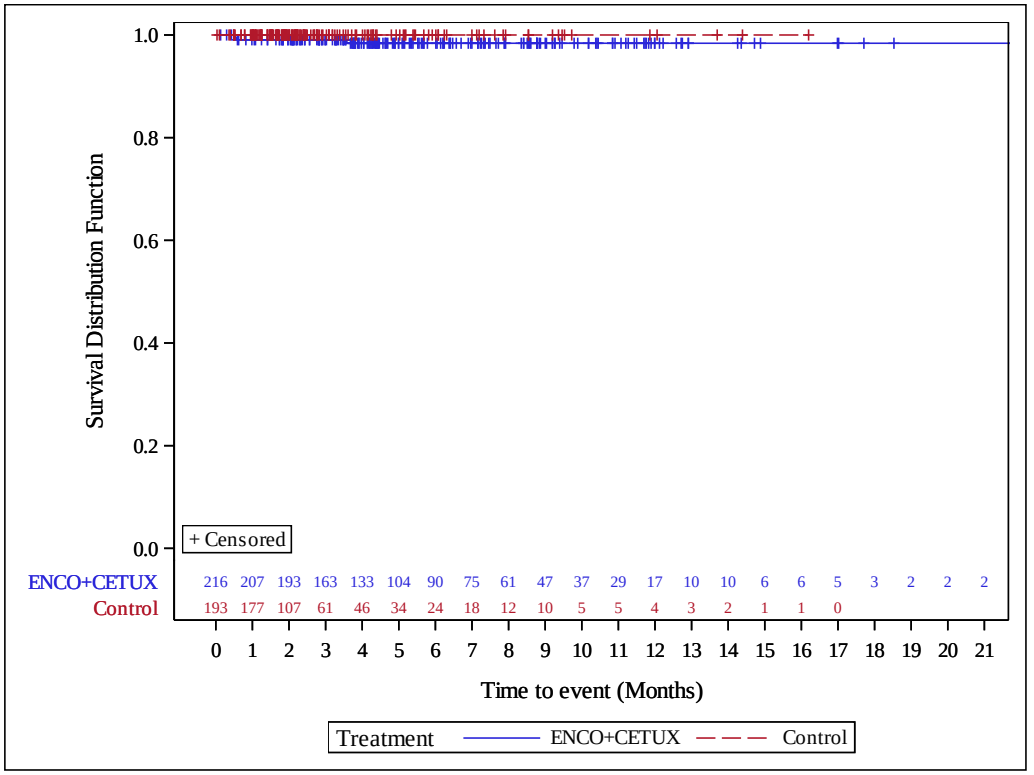
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							
Yes	1/131 (0.8)		0/114 (0.0)				
No	2/ 85 (2.4)		0/ 79 (0.0)				
Liver metastases 2							
No	2/ 85 (2.4)		0/ 79 (0.0)				
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)		0/111 (0.0)				
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	48/216 (22.2)	19/193 (9.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	14.7 (14.3, NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	1.58 (0.92, 2.72)	
log-rank p-Value	0.0921	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.2069
0	26/111 (23.4)	14.7 (14.3, NE)	6/ 95 (6.3)	NE (NE , NE)	2.32 (0.94, 5.75)	0.0610	
1	22/105 (21.0)	NE (NE , NE)	13/ 98 (13.3)	NE (NE , NE)	1.19 (0.59, 2.38)	0.6280	
Prior Use of Irinotecan							0.6467
Yes	22/109 (20.2)	14.3 (14.3, NE)	10/ 97 (10.3)	NE (NE , NE)	1.46 (0.68, 3.12)	0.3236	
No	26/107 (24.3)	14.7 (14.7, NE)	9/ 96 (9.4)	NE (NE , NE)	1.74 (0.80, 3.75)	0.1546	
Cetuximab Source							0.5789
US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (4.0, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (2.3, NE)	2.38 (0.27, 20.69)	0.4202	
EU-approved	42/188 (22.3)	14.7 (14.3, NE)	18/174 (10.3)	NE (NE , NE)	1.53 (0.87, 2.67)	0.1360	
Region							0.7655
North America	7/ 29 (24.1)	NE (4.0, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (2.3, NE)	3.01 (0.36, 25.34)	0.2886	
Europe	30/140 (21.4)	14.7 (14.3, NE)	12/116 (10.3)	NE (NE , NE)	1.37 (0.69, 2.71)	0.3719	
Rest of World	11/ 47 (23.4)	NE (NE , NE)	6/ 58 (10.3)	NE (NE , NE)	1.72 (0.63, 4.68)	0.2856	
Number of Prior Regimens							0.7339
1	31/143 (21.7)	NE (14.7, NE)	13/128 (10.2)	NE (NE , NE)	1.52 (0.79, 2.93)	0.2098	
2+	17/ 73 (23.3)	14.3 (NE , NE)	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	1.79 (0.69, 4.61)	0.2222	
Race							0.7109
Caucasian	40/181 (22.1)	14.7 (14.3, NE)	14/148 (9.5)	NE (NE , NE)	1.66 (0.90, 3.09)	0.1029	
Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	NE (3.3, NE)	5/ 39 (12.8)	NE (NE , NE)	1.35 (0.42, 4.30)	0.6127	
Age <65 years vs. >=65 years							0.5737
<65 years	24/134 (17.9)	NE (NE , NE)	12/127 (9.4)	NE (NE , NE)	1.40 (0.69, 2.82)	0.3474	
>=65 years	24/ 82 (29.3)	14.3 (8.3, NE)	7/ 66 (10.6)	NE (NE , NE)	1.74 (0.73, 4.12)	0.2046	
Gender							0.2229
Male	21/112 (18.8)	NE (14.3, NE)	10/ 82 (12.2)	NE (NE , NE)	1.17 (0.55, 2.51)	0.6864	
Female	27/104 (26.0)	14.7 (14.7, NE)	9/111 (8.1)	NE (NE , NE)	2.05 (0.95, 4.42)	0.0628	
Number of organs involved at baseline							0.4104
<=2	27/114 (23.7)	14.7 (14.3, NE)	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)	2.02 (0.91, 4.52)	0.0791	
>=3	21/102 (20.6)	NE (8.3, NE)	11/ 89 (12.4)	NE (NE , NE)	1.26 (0.60, 2.65)	0.5323	
Baseline CEA							0.6682
>ULN	30/151 (19.9)	NE (NE , NE)	15/157 (9.6)	NE (NE , NE)	1.48 (0.78, 2.78)	0.2256	
<=ULN	18/ 65 (27.7)	14.7 (14.3, NE)	4/ 36 (11.1)	NE (NE , NE)	1.87 (0.63, 5.57)	0.2556	
Baseline CRP							0.6751
>ULN	16/ 77 (20.8)	NE (6.5, NE)	9/ 78 (11.5)	NE (NE , NE)	1.41 (0.62, 3.23)	0.4072	
<=ULN	32/137 (23.4)	14.7 (14.3, NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	1.75 (0.85, 3.61)	0.1213	
Removal status of primary tumor							0.2747
Complete resection	33/122 (27.0)	NE (NE , NE)	10/108 (9.3)	NE (NE , NE)	1.99 (0.97, 4.08)	0.0561	
No resection/Partial resection	15/ 94 (16.0)	14.3 (14.3, 14.7)	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	1.08 (0.46, 2.51)	0.8645	
Side of tumor							0.3898
Left	19/ 80 (23.8)	NE (NE , NE)	9/ 62 (14.5)	NE (NE , NE)	1.21 (0.54, 2.70)	0.6483	
Right	25/109 (22.9)	14.3 (14.3, NE)	8/102 (7.8)	NE (NE , NE)	2.15 (0.96, 4.82)	0.0568	
Both	1/ 11 (9.1)	NE (7.7, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.2753	

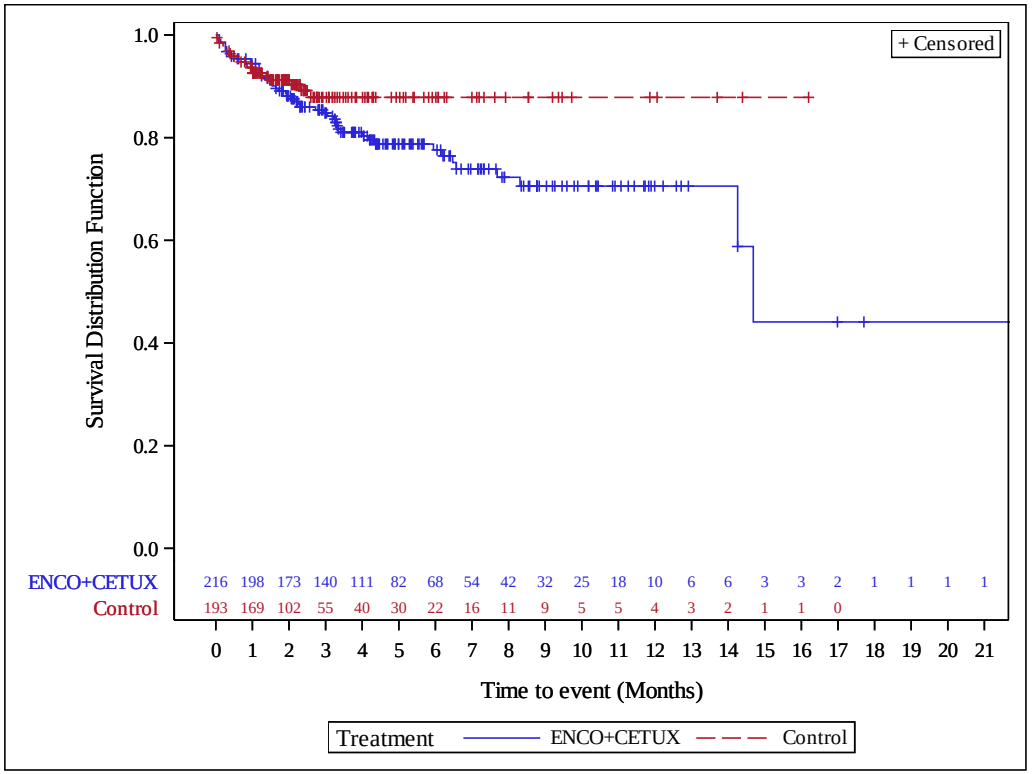
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.2230
Yes	26/131 (19.8)	14.3 (14.3, NE)	12/114 (10.5)	NE (NE , NE)	1.17 (0.58, 2.39)	0.6616	
No	22/ 85 (25.9)	14.7 (14.7, NE)	7/ 79 (8.9)	NE (NE , NE)	2.33 (0.99, 5.47)	0.0459	
Liver metastases 2							0.4797
No	22/ 85 (25.9)	14.7 (14.7, NE)	7/ 79 (8.9)	NE (NE , NE)	2.33 (0.99, 5.47)	0.0459	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	25/121 (20.7)	14.3 (14.3, NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	1.18 (0.57, 2.42)	0.6552	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (1.7, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							
0	1/111 (0.9)		0/ 95 (0.0)				
1	1/105 (1.0)		0/ 98 (0.0)				
Prior Use of Irinotecan							
Yes	1/109 (0.9)		0/ 97 (0.0)				
No	1/107 (0.9)		0/ 96 (0.0)				
Cetuximab Source							
US-licensed	0/ 28 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
EU-approved	2/188 (1.1)		0/174 (0.0)				
Region							
North America	0/ 29 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
Europe	1/140 (0.7)		0/116 (0.0)				
Rest of World	1/ 47 (2.1)		0/ 58 (0.0)				
Number of Prior Regimens							
1	2/143 (1.4)		0/128 (0.0)				
2+	0/ 73 (0.0)		0/ 65 (0.0)				
Race							
Caucasian	2/181 (1.1)		0/148 (0.0)				
Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)		0/ 39 (0.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							
<65 years	1/134 (0.7)		0/127 (0.0)				
>=65 years	1/ 82 (1.2)		0/ 66 (0.0)				
Gender							
Male	1/112 (0.9)		0/ 82 (0.0)				
Female	1/104 (1.0)		0/111 (0.0)				
Number of organs involved at baseline							
<=2	1/114 (0.9)		0/104 (0.0)				
>=3	1/102 (1.0)		0/ 89 (0.0)				
Baseline CEA							
>ULN	2/151 (1.3)		0/157 (0.0)				
<=ULN	0/ 65 (0.0)		0/ 36 (0.0)				
Baseline CRP							
>ULN	2/ 77 (2.6)		0/ 78 (0.0)				
<=ULN	0/137 (0.0)		0/111 (0.0)				
Removal status of primary tumor							
Complete resection	0/122 (0.0)		0/108 (0.0)				
No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)		0/ 85 (0.0)				
Side of tumor							
Left	0/ 80 (0.0)		0/ 62 (0.0)				
Right	1/109 (0.9)		0/102 (0.0)				
Both	0/ 11 (0.0)		0/ 19 (0.0)				

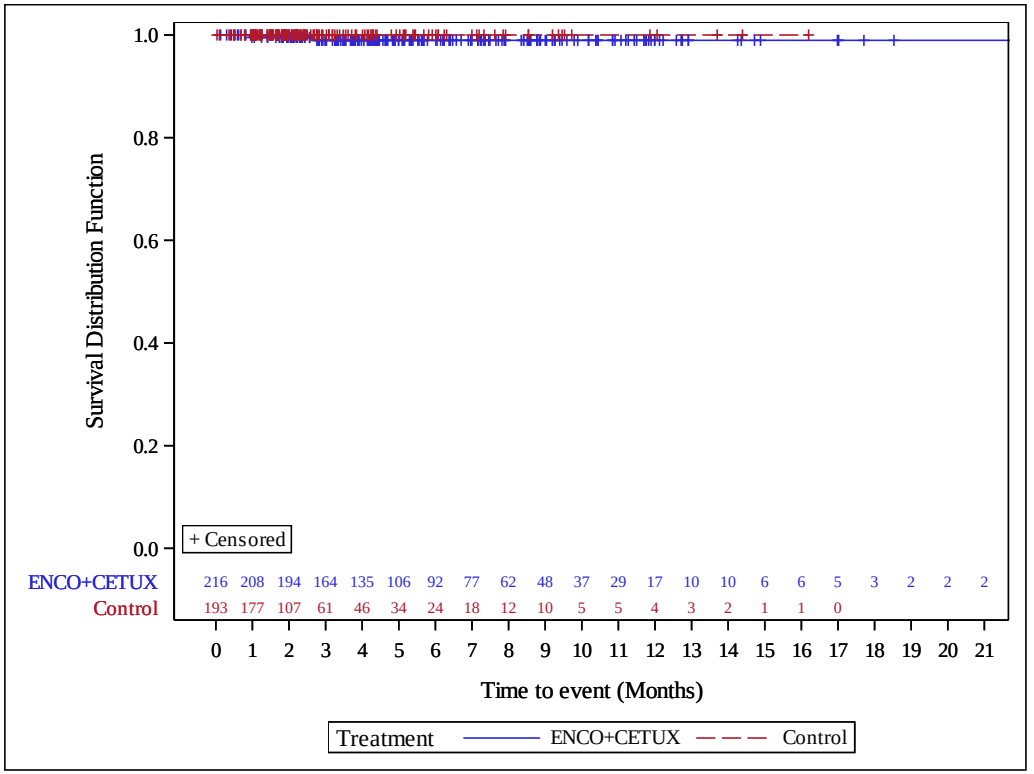
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							
Yes	2/131 (1.5)		0/114 (0.0)				
No	0/ 85 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
Liver metastases 2							
No	0/ 85 (0.0)		0/ 79 (0.0)				
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)		0/111 (0.0)				
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)		0/ 2 (0.0)				

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	28/216 (13.0)		23/193 (11.9)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.81 (0.46, 1.43)	
log-rank p-Value		0.4672	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.9824
0	13/111 (11.7)	NE (NE , NE)	10/ 95 (10.5)	NE (NE , NE)	0.89 (0.39, 2.07)	0.7914	
1	15/105 (14.3)	NE (NE , NE)	13/ 98 (13.3)	NE (NE , NE)	0.75 (0.35, 1.61)	0.4602	
Prior Use of Irinotecan							0.1523
Yes	10/109 (9.2)	NE (NE , NE)	13/ 97 (13.4)	NE (NE , NE)	0.55 (0.24, 1.28)	0.1600	
No	18/107 (16.8)	NE (NE , NE)	10/ 96 (10.4)	NE (NE , NE)	1.13 (0.51, 2.50)	0.7544	
Cetuximab Source							0.6690
US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (5.8, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	1.04 (0.25, 4.28)	0.9593	
EU-approved	22/188 (11.7)	NE (NE , NE)	20/174 (11.5)	NE (NE , NE)	0.75 (0.40, 1.39)	0.3607	
Region							0.3732
North America	6/ 29 (20.7)	NE (5.8, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	1.00 (0.24, 4.12)	0.9991	
Europe	15/140 (10.7)	NE (NE , NE)	16/116 (13.8)	NE (NE , NE)	0.56 (0.27, 1.15)	0.1100	
Rest of World	7/ 47 (14.9)	NE (NE , NE)	4/ 58 (6.9)	NE (NE , NE)	1.76 (0.50, 6.16)	0.3737	
Number of Prior Regimens							0.0695
1	22/143 (15.4)	NE (NE , NE)	13/128 (10.2)	NE (NE , NE)	1.19 (0.59, 2.39)	0.6283	
2+	6/ 73 (8.2)	NE (NE , NE)	10/ 65 (15.4)	NE (NE , NE)	0.35 (0.13, 1.00)	0.0422	
Race							0.8043
Caucasian	24/181 (13.3)	NE (NE , NE)	18/148 (12.2)	NE (NE , NE)	0.85 (0.46, 1.58)	0.6001	
Non-Caucasian	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	4/ 39 (10.3)	NE (NE , NE)	0.80 (0.17, 3.78)	0.7771	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8810
<65 years	20/134 (14.9)	NE (NE , NE)	17/127 (13.4)	NE (NE , NE)	0.84 (0.44, 1.63)	0.6101	
>=65 years	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	6/ 66 (9.1)	NE (NE , NE)	0.80 (0.27, 2.35)	0.6845	
Gender							0.2747
Male	14/112 (12.5)	NE (NE , NE)	13/ 82 (15.9)	NE (NE , NE)	0.62 (0.29, 1.33)	0.2120	
Female	14/104 (13.5)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	1.06 (0.46, 2.42)	0.8966	
Number of organs involved at baseline							0.9683
<=2	13/114 (11.4)	NE (NE , NE)	10/104 (9.6)	NE (NE , NE)	0.97 (0.42, 2.23)	0.9320	
>=3	15/102 (14.7)	NE (NE , NE)	13/ 89 (14.6)	NE (NE , NE)	0.75 (0.35, 1.59)	0.4451	
Baseline CEA							0.5867
>ULN	20/151 (13.2)	NE (NE , NE)	20/157 (12.7)	NE (NE , NE)	0.77 (0.41, 1.46)	0.4263	
<=ULN	8/ 65 (12.3)	NE (NE , NE)	3/ 36 (8.3)	NE (NE , NE)	1.13 (0.29, 4.36)	0.8539	
Baseline CRP							0.5102
>ULN	13/ 77 (16.9)	NE (NE , NE)	11/ 78 (14.1)	NE (NE , NE)	0.95 (0.42, 2.13)	0.9024	
<=ULN	14/137 (10.2)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.71 (0.32, 1.56)	0.3873	
Removal status of primary tumor							0.1612
Complete resection	12/122 (9.8)	NE (NE , NE)	14/108 (13.0)	NE (NE , NE)	0.62 (0.28, 1.36)	0.2265	
No resection/Partial resection	16/ 94 (17.0)	NE (NE , NE)	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	1.11 (0.49, 2.56)	0.7980	
Side of tumor							0.3701
Left	9/ 80 (11.3)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)	1.76 (0.47, 6.63)	0.3947	
Right	15/109 (13.8)	NE (NE , NE)	16/102 (15.7)	NE (NE , NE)	0.67 (0.33, 1.38)	0.2770	
Both	2/ 11 (18.2)	NE (2.5, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (4.6, NE)	0.85 (0.11, 6.35)	0.8702	

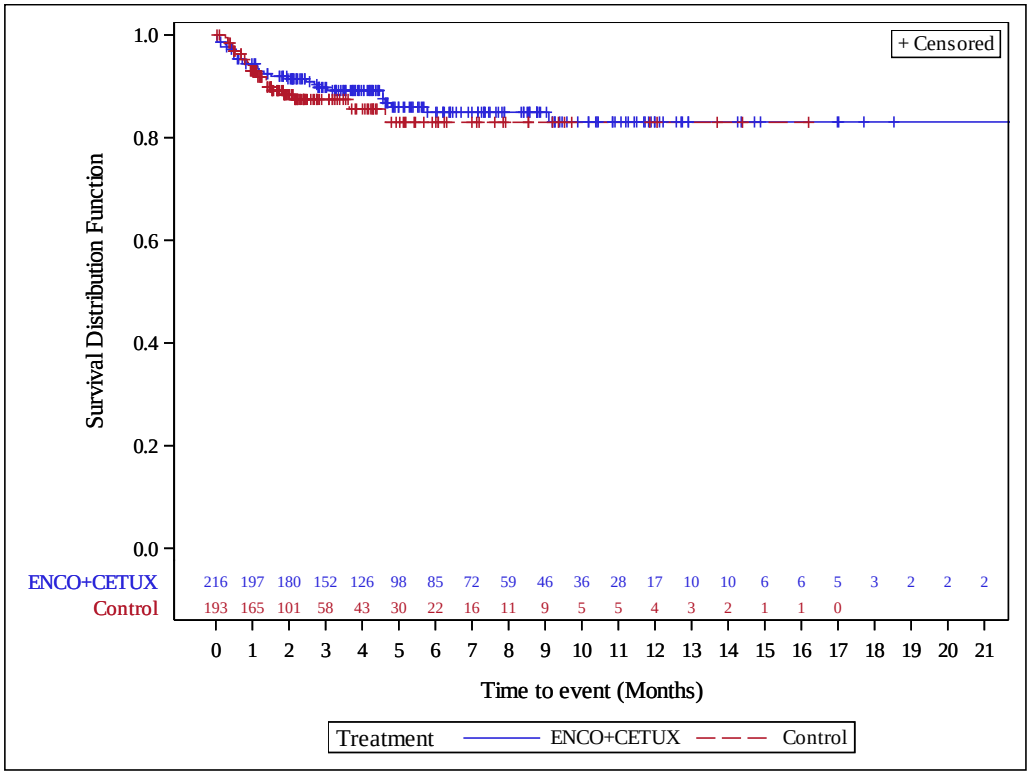
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.2223
Yes	19/131 (14.5)	NE (NE , NE)	18/114 (15.8)	NE (NE , NE)	0.63 (0.32, 1.22)	0.1673	
No	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	5/ 79 (6.3)	NE (NE , NE)	1.30 (0.43, 3.93)	0.6420	
Liver metastases 2							0.3234
No	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	5/ 79 (6.3)	NE (NE , NE)	1.30 (0.43, 3.93)	0.6420	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	14/121 (11.6)	NE (NE , NE)	17/111 (15.3)	NE (NE , NE)	0.53 (0.26, 1.10)	0.0854	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	5/ 8 (62.5)	4.6 (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Melanomas
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	4/216 (1.9)		0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		NE	
log-rank p-Value		NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Melanomas - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	 Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	 Median (95% CI)	 Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							
0	3/111 (2.7)		0/ 95 (0.0)				
1	1/105 (1.0)		0/ 98 (0.0)				
Prior Use of Irinotecan							
Yes	2/109 (1.8)		0/ 97 (0.0)				
No	2/107 (1.9)		0/ 96 (0.0)				
Cetuximab Source							
US-licensed	0/ 28 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
EU-approved	4/188 (2.1)		0/174 (0.0)				
Region							
North America	0/ 29 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
Europe	4/140 (2.9)		0/116 (0.0)				
Rest of World	0/ 47 (0.0)		0/ 58 (0.0)				
Number of Prior Regimens							
1	3/143 (2.1)		0/128 (0.0)				
2+	1/ 73 (1.4)		0/ 65 (0.0)				
Race							
Caucasian	4/181 (2.2)		0/148 (0.0)				
Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)		0/ 39 (0.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							
<65 years	2/134 (1.5)		0/127 (0.0)				
>=65 years	2/ 82 (2.4)		0/ 66 (0.0)				
Gender							
Male	2/112 (1.8)		0/ 82 (0.0)				
Female	2/104 (1.9)		0/111 (0.0)				
Number of organs involved at baseline							
<=2	3/114 (2.6)		0/104 (0.0)				
>=3	1/102 (1.0)		0/ 89 (0.0)				
Baseline CEA							
>ULN	4/151 (2.6)		0/157 (0.0)				
<=ULN	0/ 65 (0.0)		0/ 36 (0.0)				
Baseline CRP							
>ULN	1/ 77 (1.3)		0/ 78 (0.0)				
<=ULN	3/137 (2.2)		0/111 (0.0)				
Removal status of primary tumor							
Complete resection	3/122 (2.5)		0/108 (0.0)				
No resection/Partial resection	1/ 94 (1.1)		0/ 85 (0.0)				
Side of tumor							
Left	1/ 80 (1.3)		0/ 62 (0.0)				
Right	2/109 (1.8)		0/102 (0.0)				
Both	1/ 11 (9.1)		0/ 19 (0.0)				

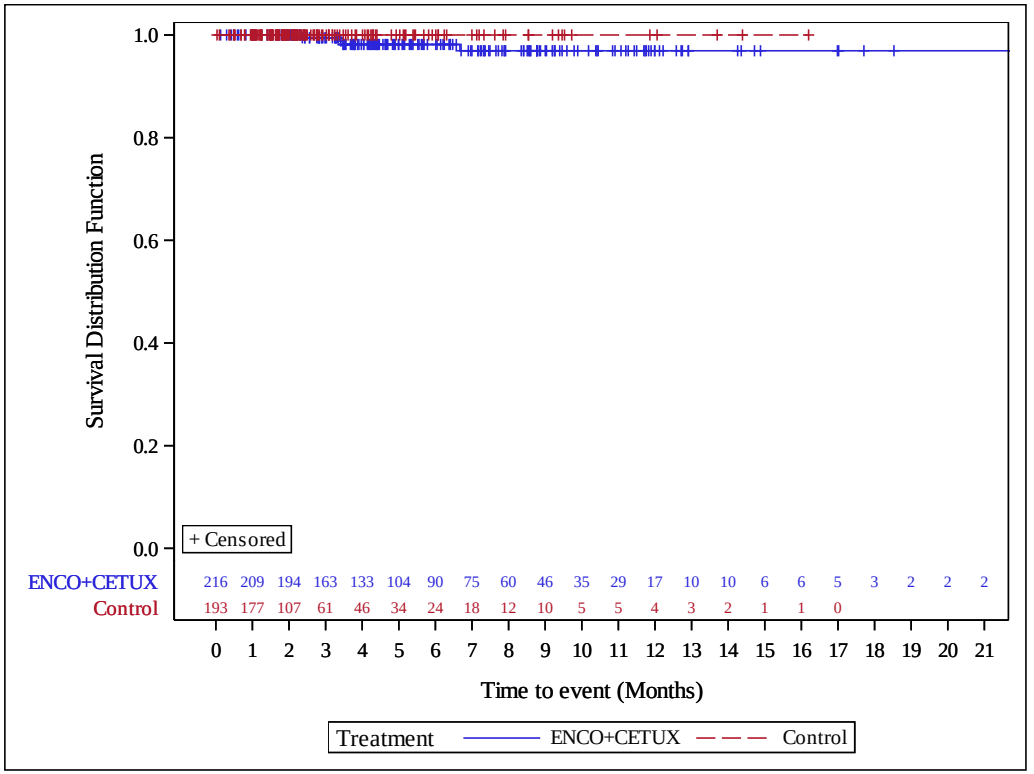
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Melanomas - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							
Yes	3/131 (2.3)		0/114 (0.0)				
No	1/ 85 (1.2)		0/ 79 (0.0)				
Liver metastases 2							
No	1/ 85 (1.2)		0/ 79 (0.0)				
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	3/121 (2.5)		0/111 (0.0)				
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Melanomas
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	36/216 (16.7)		5/193 (2.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.9, NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		4.84 (1.88, 12.48)	
log-rank p-Value		0.0003	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.6138
0	21/111 (18.9)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	6.91 (1.60, 29.84)	0.0028	
1	15/105 (14.3)	15.9 (NE , NE)	3/ 98 (3.1)	NE (NE , NE)	3.77 (1.08, 13.14)	0.0264	
Prior Use of Irinotecan							0.2145
Yes	18/109 (16.5)	NE (NE , NE)	1/ 97 (1.0)	NE (NE , NE)	13.01 (1.72, 98.25)	0.0014	
No	18/107 (16.8)	NE (15.9, NE)	4/ 96 (4.2)	NE (NE , NE)	2.84 (0.94, 8.56)	0.0532	
Cetuximab Source							0.9894
US-licensed	5/ 28 (17.9)	NE (5.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
EU-approved	31/188 (16.5)	NE (15.9, NE)	5/174 (2.9)	NE (NE , NE)	4.20 (1.61, 10.93)	0.0015	
Region							0.6917
North America	6/ 29 (20.7)	NE (5.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	16/140 (11.4)	NE (NE , NE)	3/116 (2.6)	NE (NE , NE)	3.15 (0.90, 11.03)	0.0590	
Rest of World	14/ 47 (29.8)	15.9 (8.3, 15.9)	2/ 58 (3.4)	NE (4.8, NE)	7.13 (1.60, 31.82)	0.0029	
Number of Prior Regimens							0.7490
1	24/143 (16.8)	NE (15.9, NE)	3/128 (2.3)	NE (NE , NE)	5.09 (1.51, 17.14)	0.0037	
2+	12/ 73 (16.4)	NE (NE , NE)	2/ 65 (3.1)	NE (4.8, NE)	4.50 (0.99, 20.41)	0.0335	
Race							0.9485
Caucasian	27/181 (14.9)	NE (15.9, NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	5.33 (1.60, 17.79)	0.0024	
Non-Caucasian	9/ 28 (32.1)	NE (8.3, NE)	2/ 39 (5.1)	NE (4.8, NE)	4.98 (1.03, 23.97)	0.0285	
Age <65 years vs. >=65 years							0.0388
<65 years	24/134 (17.9)	NE (10.8, NE)	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)	18.25 (2.45,135.84)	<.0001	
>=65 years	12/ 82 (14.6)	NE (15.9, NE)	4/ 66 (6.1)	NE (5.1, NE)	1.55 (0.48, 4.99)	0.4599	
Gender							0.3708
Male	18/112 (16.1)	NE (15.9, NE)	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	9.09 (1.20, 68.90)	0.0100	
Female	18/104 (17.3)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	3.97 (1.33, 11.87)	0.0081	
Number of organs involved at baseline							0.9942
<=2	23/114 (20.2)	NE (15.9, NE)	3/104 (2.9)	NE (NE , NE)	4.98 (1.46, 16.92)	0.0047	
>=3	13/102 (12.7)	NE (NE , NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	4.51 (1.01, 20.19)	0.0313	
Baseline CEA							0.0175
>ULN	24/151 (15.9)	15.9 (15.9, NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	21.39 (2.88,158.94)	<.0001	
<=ULN	12/ 65 (18.5)	NE (NE , NE)	4/ 36 (11.1)	NE (5.1, NE)	1.15 (0.36, 3.62)	0.8118	
Baseline CRP							0.4029
>ULN	6/ 77 (7.8)	NE (NE , NE)	2/ 78 (2.6)	NE (5.1, NE)	1.77 (0.35, 9.04)	0.4874	
<=ULN	30/137 (21.9)	NE (15.9, NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	6.55 (1.98, 21.65)	0.0004	
Removal status of primary tumor							0.2208
Complete resection	25/122 (20.5)	15.9 (15.9, NE)	2/108 (1.9)	NE (NE , NE)	8.99 (2.11, 38.30)	0.0003	
No resection/Partial resection	11/ 94 (11.7)	NE (NE , NE)	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	2.19 (0.59, 8.06)	0.2305	
Side of tumor							0.8356
Left	12/ 80 (15.0)	NE (NE , NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	8.66 (1.12, 67.01)	0.0128	
Right	21/109 (19.3)	15.9 (15.9, NE)	4/102 (3.9)	NE (NE , NE)	3.04 (1.02, 9.07)	0.0371	
Both	2/ 11 (18.2)	NE (0.2, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

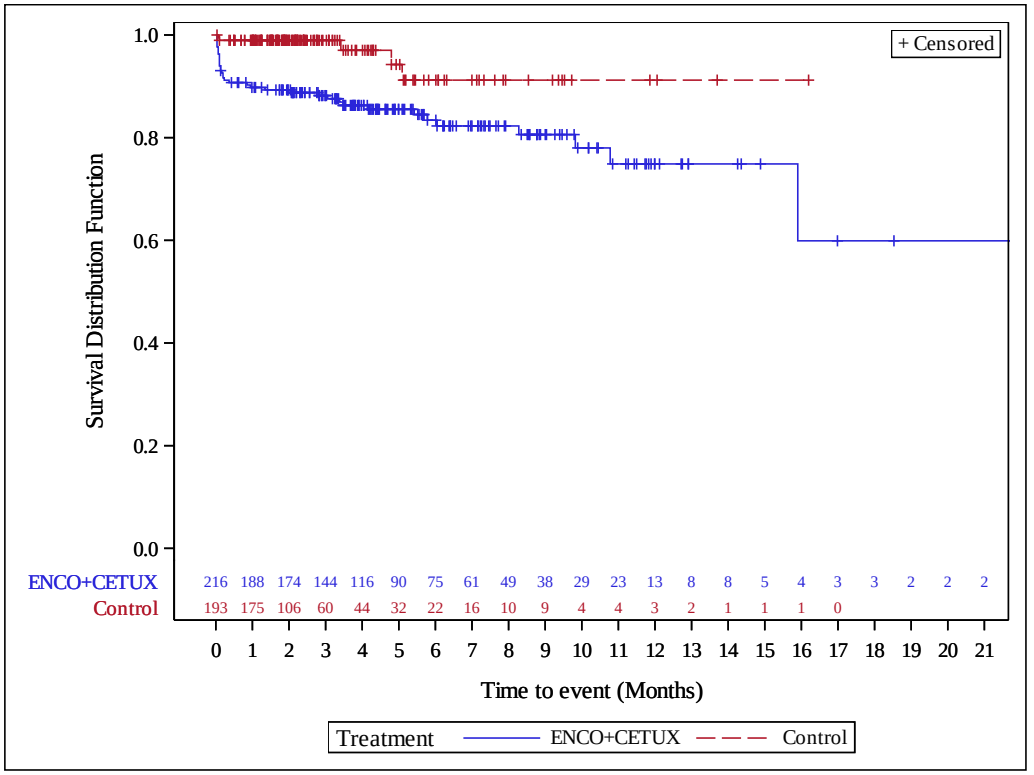
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	 Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	 Median (95% CI)	 Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.2672
Yes	18/131 (13.7)	NE (NE , NE)	1/114 (0.9)	NE (5.1, NE)	13.11 (1.74, 98.89)	0.0013	
No	18/ 85 (21.2)	NE (15.9, NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	2.97 (0.99, 8.93)	0.0420	
Liver metastases 2							0.5489
No	18/ 85 (21.2)	NE (15.9, NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	2.97 (0.99, 8.93)	0.0420	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	17/121 (14.0)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (5.1, NE)	12.84 (1.69, 97.27)	0.0015	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

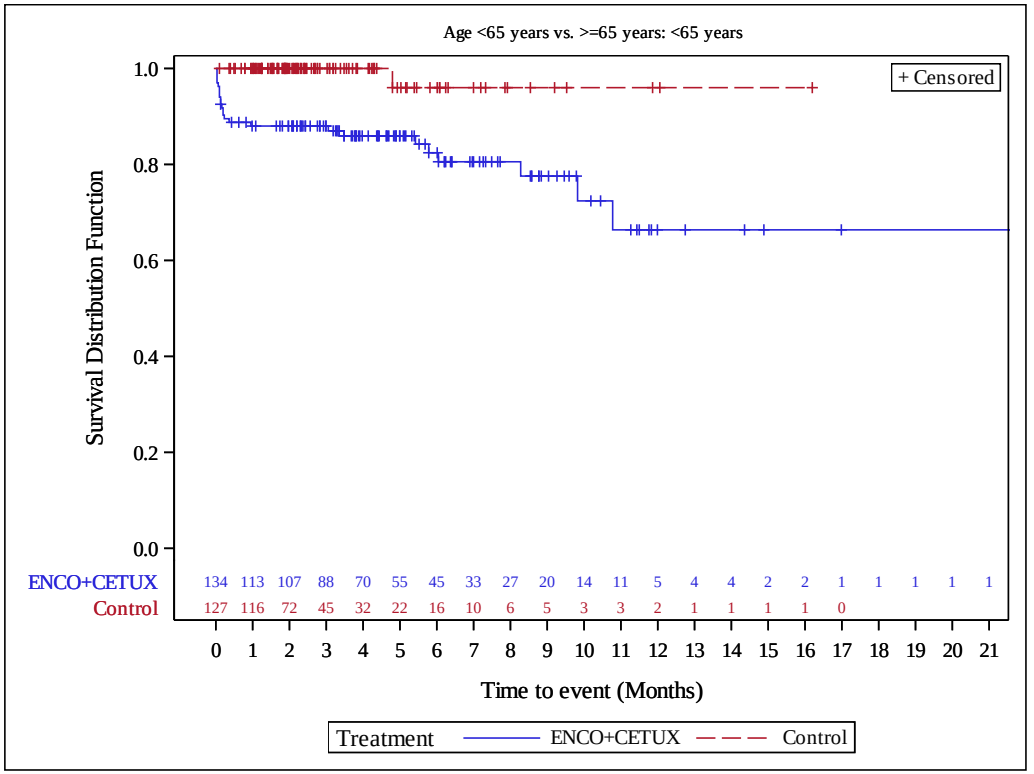
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)



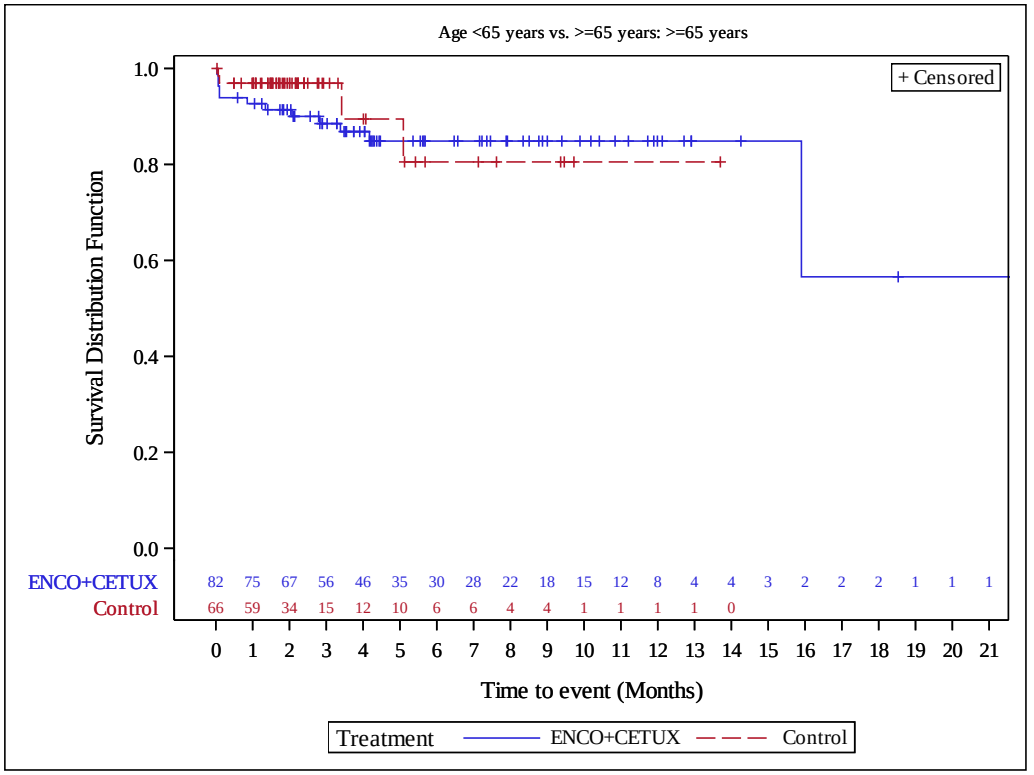
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)



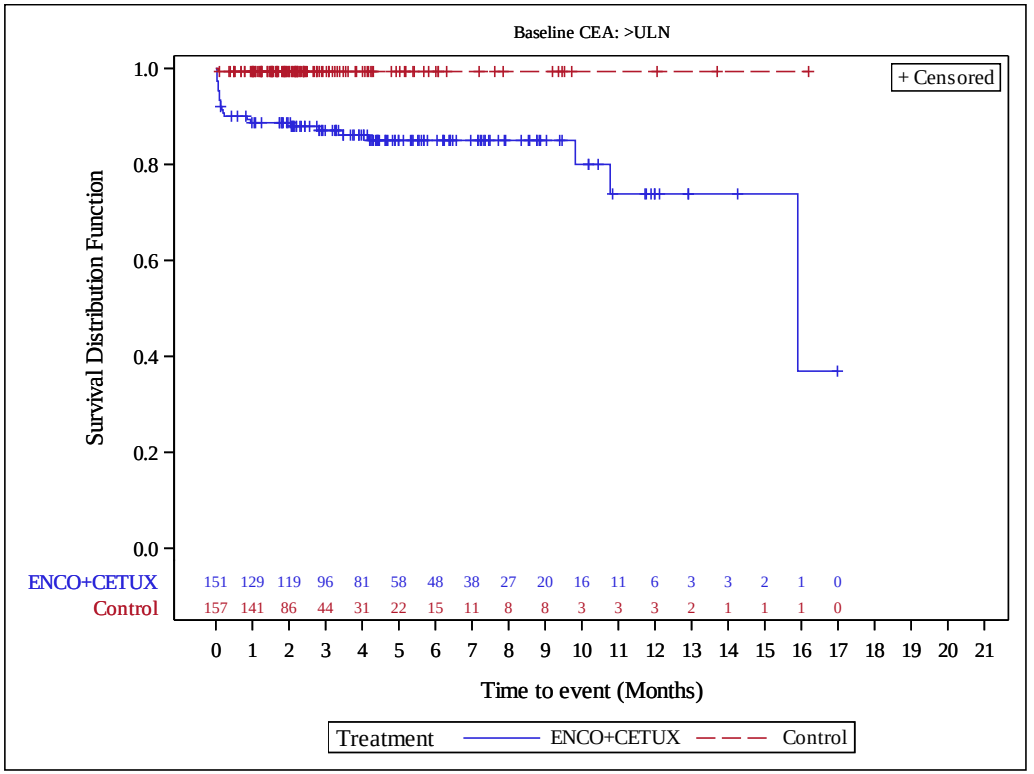
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)



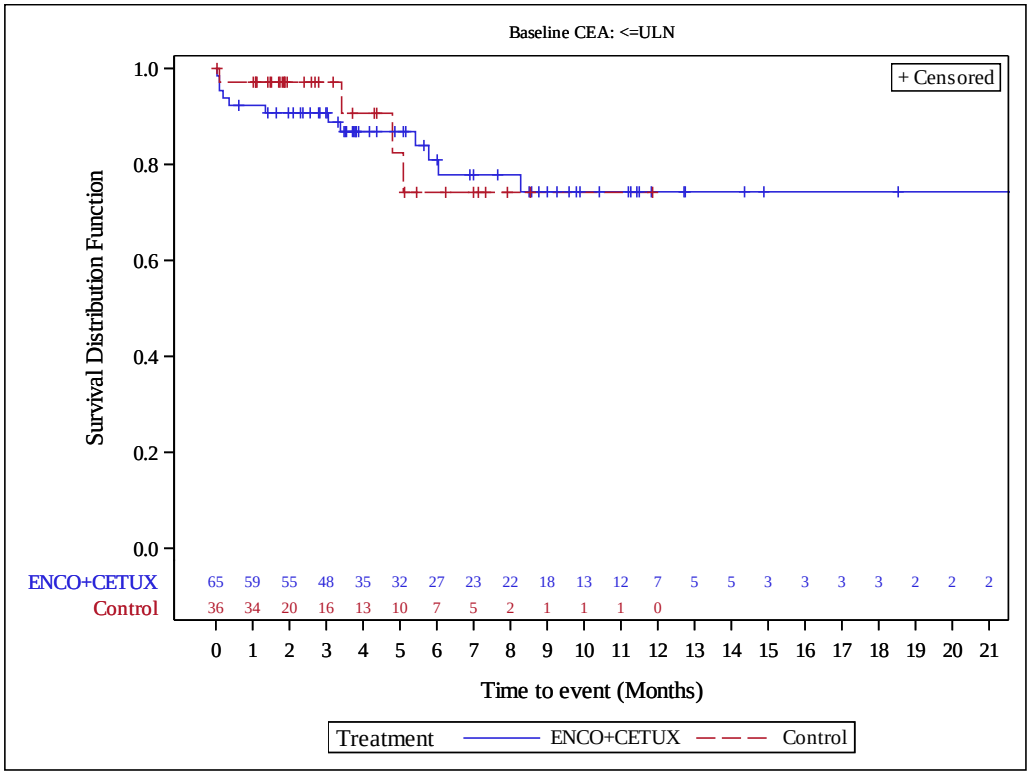
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)		15/193 (7.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.45 (0.20, 1.00)	
log-rank p-Value		0.0439	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.1468
0	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	9/ 95 (9.5)	NE (NE , NE)	0.25 (0.08, 0.84)	0.0166	
1	7/105 (6.7)	NE (NE , NE)	6/ 98 (6.1)	NE (NE , NE)	0.79 (0.26, 2.40)	0.6828	
Prior Use of Irinotecan							0.4175
Yes	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	5/ 97 (5.2)	NE (NE , NE)	0.28 (0.05, 1.47)	0.1099	
No	9/107 (8.4)	NE (NE , NE)	10/ 96 (10.4)	NE (NE , NE)	0.53 (0.21, 1.35)	0.1770	
Cetuximab Source							0.9903
US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
EU-approved	10/188 (5.3)	NE (NE , NE)	15/174 (8.6)	NE (NE , NE)	0.41 (0.18, 0.94)	0.0308	
Region							0.8495
North America	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	7/140 (5.0)	NE (NE , NE)	8/116 (6.9)	NE (NE , NE)	0.50 (0.17, 1.41)	0.1812	
Rest of World	3/ 47 (6.4)	NE (NE , NE)	7/ 58 (12.1)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.41)	0.1272	
Number of Prior Regimens							0.1700
1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	13/128 (10.2)	NE (NE , NE)	0.33 (0.13, 0.84)	0.0157	
2+	4/ 73 (5.5)	NE (NE , NE)	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	1.28 (0.23, 7.10)	0.7783	
Race							0.5825
Caucasian	9/181 (5.0)	NE (NE , NE)	10/148 (6.8)	NE (NE , NE)	0.51 (0.20, 1.29)	0.1469	
Non-Caucasian	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	5/ 39 (12.8)	NE (NE , NE)	0.38 (0.07, 1.97)	0.2305	
Age <65 years vs. >=65 years							0.3885
<65 years	5/134 (3.7)	NE (NE , NE)	10/127 (7.9)	NE (NE , NE)	0.30 (0.10, 0.90)	0.0233	
>=65 years	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)	5/ 66 (7.6)	NE (NE , NE)	0.75 (0.23, 2.50)	0.6386	
Gender							0.5323
Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.53)	0.1513	
Female	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.52 (0.20, 1.36)	0.1758	
Number of organs involved at baseline							0.5837
<=2	8/114 (7.0)	NE (NE , NE)	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	0.47 (0.17, 1.28)	0.1322	
>=3	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.44)	0.1324	
Baseline CEA							0.4367
>ULN	5/151 (3.3)	NE (NE , NE)	11/157 (7.0)	NE (NE , NE)	0.33 (0.11, 0.97)	0.0352	
<=ULN	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	4/ 36 (11.1)	NE (NE , NE)	0.63 (0.18, 2.24)	0.4692	
Baseline CRP							0.0353
>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	1.60 (0.31, 8.37)	0.5728	
<=ULN	6/137 (4.4)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.29 (0.11, 0.80)	0.0112	
Removal status of primary tumor							0.3714
Complete resection	8/122 (6.6)	NE (NE , NE)	8/108 (7.4)	NE (NE , NE)	0.63 (0.23, 1.72)	0.3613	
No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (NE , NE)	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	0.27 (0.07, 1.05)	0.0434	
Side of tumor							0.7512
Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)	0.33 (0.08, 1.43)	0.1216	
Right	7/109 (6.4)	NE (NE , NE)	7/102 (6.9)	NE (NE , NE)	0.58 (0.20, 1.71)	0.3166	
Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	

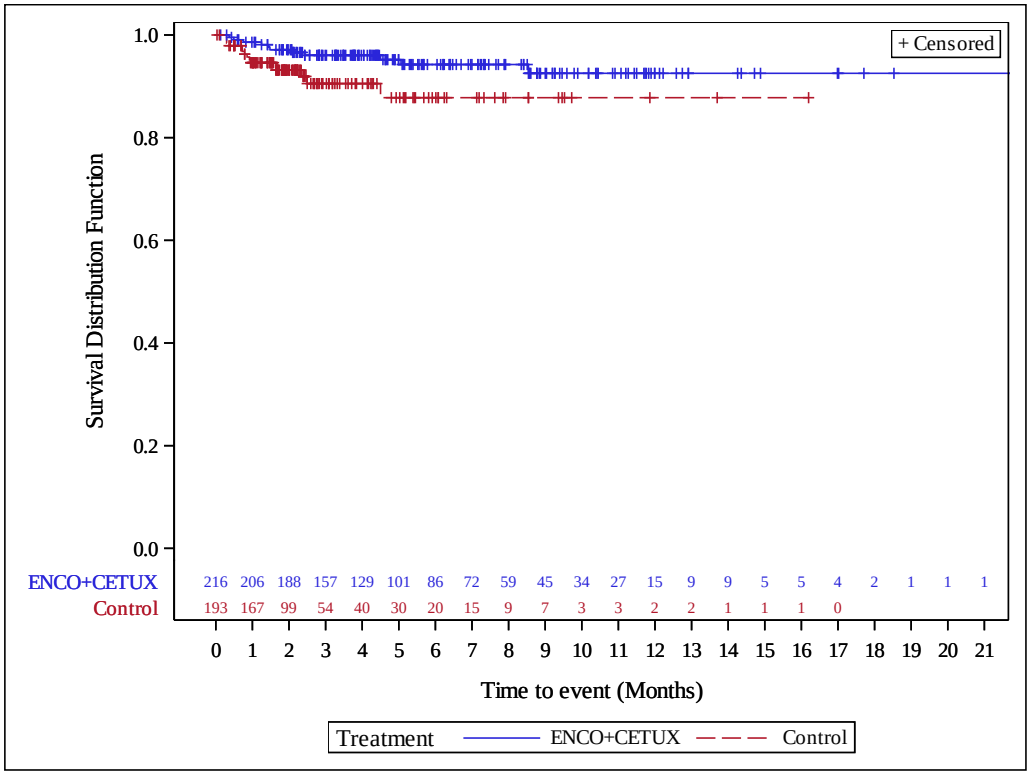
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.6696
Yes	4/131 (3.1)	NE (NE , NE)	6/114 (5.3)	NE (NE , NE)	0.48 (0.13, 1.70)	0.2419	
No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.18, 1.38)	0.1742	
Liver metastases 2							0.9324
No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.18, 1.38)	0.1742	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)	NE (NE , NE)	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.14, 1.78)	0.2760	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

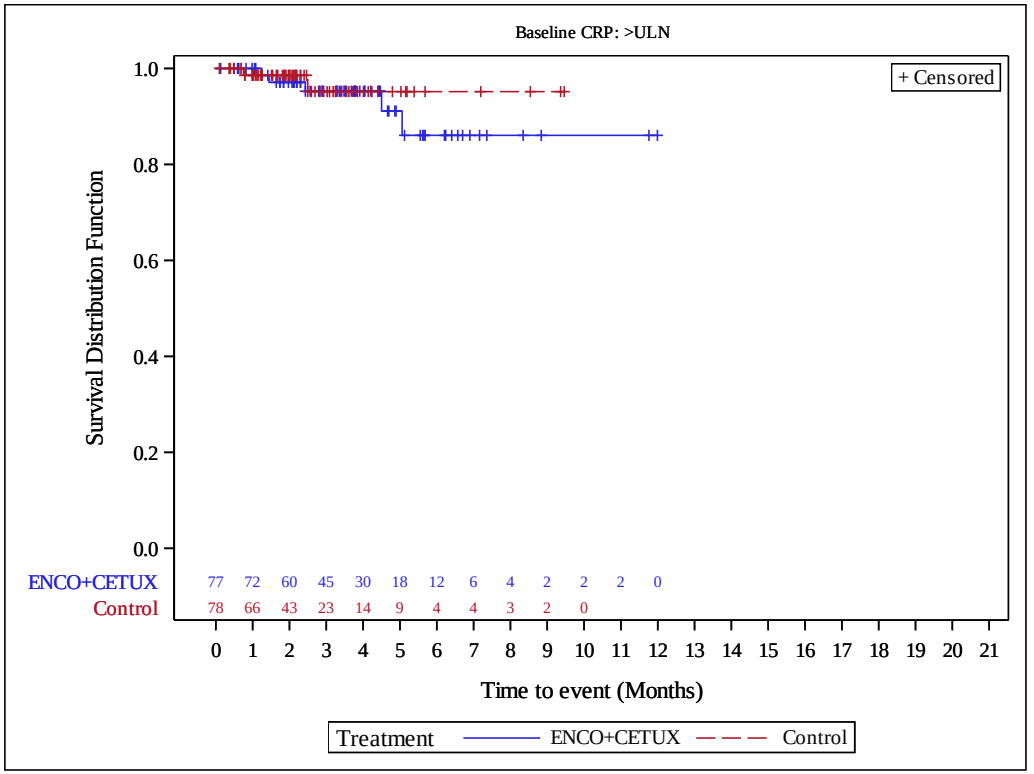
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)



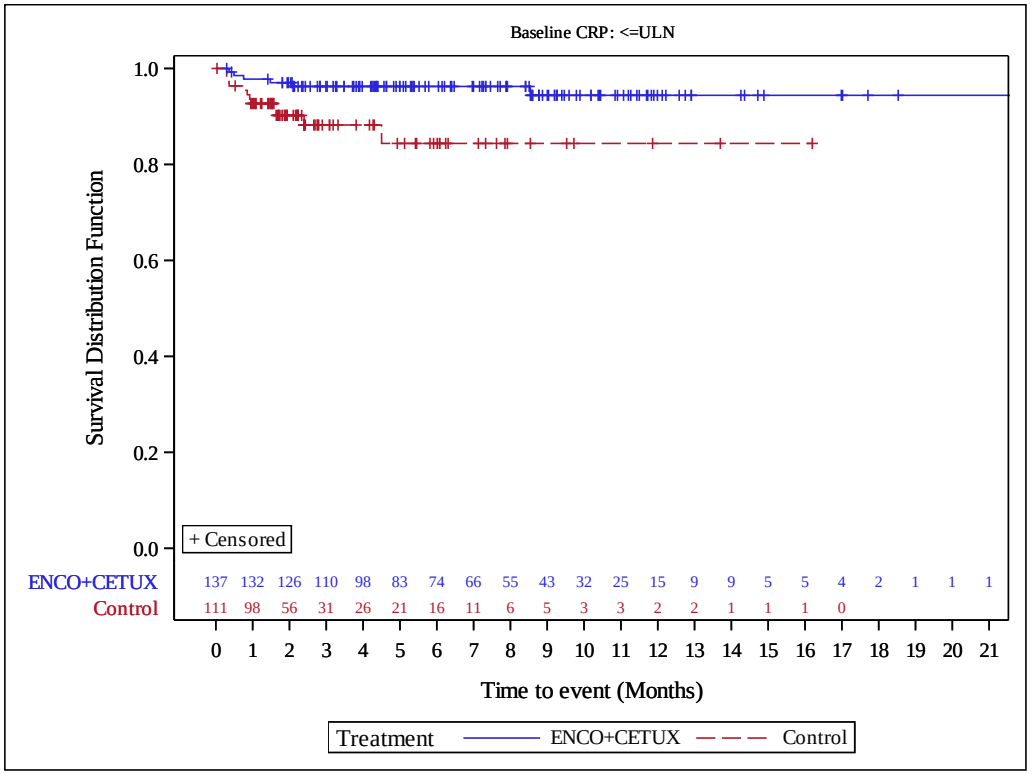
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)		1/193 (0.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.20 (0.10, 13.80)	
log-rank p-Value		0.8861	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	 Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	 Median (95% CI)	 Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							
0	2/111 (1.8)		1/ 95 (1.1)				
1	0/105 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
Prior Use of Irinotecan							
Yes	2/109 (1.8)		1/ 97 (1.0)				
No	0/107 (0.0)		0/ 96 (0.0)				
Cetuximab Source							
US-licensed	1/ 28 (3.6)		0/ 19 (0.0)				
EU-approved	1/188 (0.5)		1/174 (0.6)				
Region							
North America	1/ 29 (3.4)		0/ 19 (0.0)				
Europe	1/140 (0.7)		1/116 (0.9)				
Rest of World	0/ 47 (0.0)		0/ 58 (0.0)				
Number of Prior Regimens							
1	1/143 (0.7)		0/128 (0.0)				
2+	1/ 73 (1.4)		1/ 65 (1.5)				
Race							
Caucasian	2/181 (1.1)		1/148 (0.7)				
Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)		0/ 39 (0.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							
<65 years	2/134 (1.5)		1/127 (0.8)				
>=65 years	0/ 82 (0.0)		0/ 66 (0.0)				
Gender							
Male	1/112 (0.9)		0/ 82 (0.0)				
Female	1/104 (1.0)		1/111 (0.9)				
Number of organs involved at baseline							
<=2	1/114 (0.9)		1/104 (1.0)				
>=3	1/102 (1.0)		0/ 89 (0.0)				
Baseline CEA							
>ULN	2/151 (1.3)		1/157 (0.6)				
<=ULN	0/ 65 (0.0)		0/ 36 (0.0)				
Baseline CRP							
>ULN	1/ 77 (1.3)		0/ 78 (0.0)				
<=ULN	1/137 (0.7)		1/111 (0.9)				
Removal status of primary tumor							
Complete resection	1/122 (0.8)		1/108 (0.9)				
No resection/Partial resection	1/ 94 (1.1)		0/ 85 (0.0)				
Side of tumor							
Left	1/ 80 (1.3)		0/ 62 (0.0)				
Right	1/109 (0.9)		0/102 (0.0)				
Both	0/ 11 (0.0)		1/ 19 (5.3)				

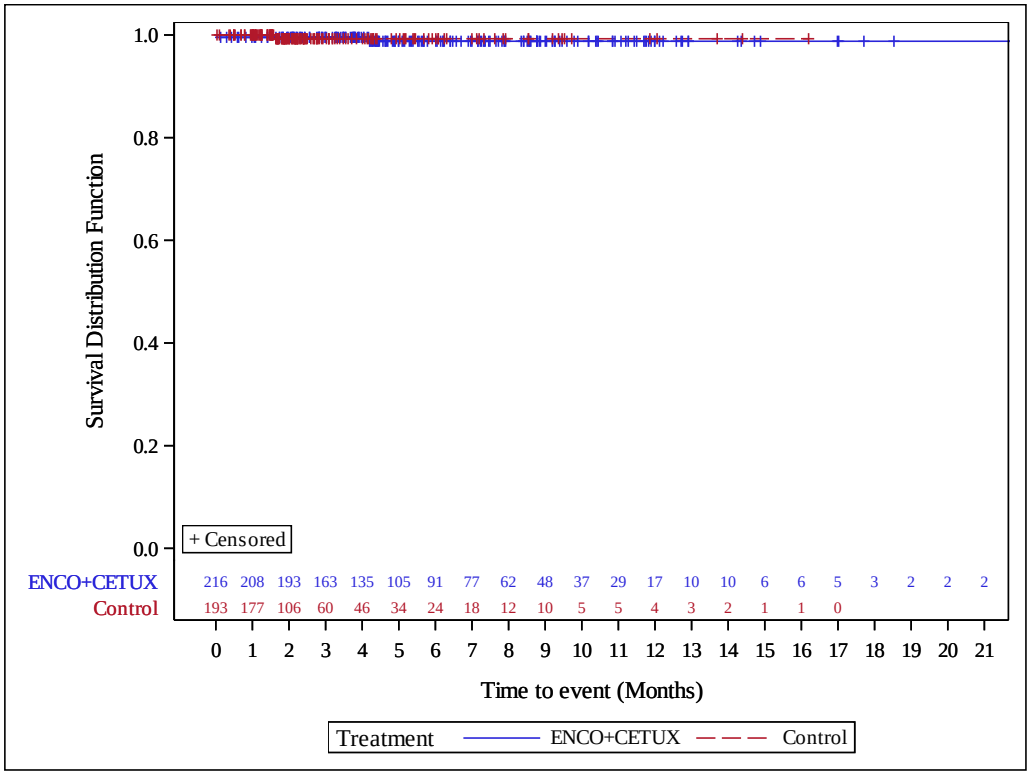
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							
Yes	2/131 (1.5)		0/114 (0.0)				
No	0/ 85 (0.0)		1/ 79 (1.3)				
Liver metastases 2							
No	0/ 85 (0.0)		1/ 79 (1.3)				
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)		0/111 (0.0)				
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)		0/ 2 (0.0)				

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Rash
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	71/216 (32.9)		57/193 (29.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	11.8 (8.8, NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.81 (0.57, 1.16)	
log-rank p-Value		0.2522	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Rash - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.2306
0	48/111 (43.2)	11.5 (4.6, NE)	31/ 95 (32.6)	NE (3.0, NE)	0.92 (0.58, 1.48)	0.7391	
1	23/105 (21.9)	NE (8.4, NE)	26/ 98 (26.5)	NE (NE , NE)	0.64 (0.36, 1.14)	0.1264	
Prior Use of Irinotecan							0.2331
Yes	38/109 (34.9)	NE (4.9, NE)	27/ 97 (27.8)	NE (NE , NE)	1.05 (0.64, 1.73)	0.8445	
No	33/107 (30.8)	11.8 (8.4, NE)	30/ 96 (31.3)	NE (3.3, NE)	0.60 (0.35, 1.01)	0.0526	
Cetuximab Source							0.0923
US-licensed	9/ 28 (32.1)	NE (4.6, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	2.84 (0.60, 13.33)	0.1648	
EU-approved	62/188 (33.0)	11.8 (8.8, NE)	55/174 (31.6)	NE (NE , NE)	0.74 (0.51, 1.08)	0.1134	
Region							0.1078
North America	10/ 29 (34.5)	NE (4.6, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	3.17 (0.69, 14.65)	0.1171	
Europe	46/140 (32.9)	11.8 (8.0, NE)	42/116 (36.2)	NE (3.3, NE)	0.64 (0.42, 0.98)	0.0401	
Rest of World	15/ 47 (31.9)	11.5 (8.4, NE)	13/ 58 (22.4)	NE (NE , NE)	0.98 (0.45, 2.14)	0.9669	
Number of Prior Regimens							0.2348
1	45/143 (31.5)	NE (11.5, NE)	40/128 (31.3)	NE (NE , NE)	0.70 (0.45, 1.09)	0.1106	
2+	26/ 73 (35.6)	8.8 (4.6, NE)	17/ 65 (26.2)	NE (NE , NE)	1.06 (0.56, 1.98)	0.8615	
Race							0.5794
Caucasian	62/181 (34.3)	NE (8.0, NE)	45/148 (30.4)	NE (NE , NE)	0.88 (0.60, 1.31)	0.5387	
Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	11.5 (8.4, 11.5)	10/ 39 (25.6)	NE (3.0, NE)	0.55 (0.19, 1.58)	0.2636	
Age <65 years vs. >=65 years							0.1063
<65 years	48/134 (35.8)	11.5 (6.9, NE)	34/127 (26.8)	NE (NE , NE)	0.97 (0.62, 1.53)	0.9133	
>=65 years	23/ 82 (28.0)	NE (NE , NE)	23/ 66 (34.8)	NE (3.3, NE)	0.59 (0.33, 1.07)	0.0834	
Gender							0.0796
Male	32/112 (28.6)	11.8 (8.4, NE)	27/ 82 (32.9)	NE (NE , NE)	0.57 (0.33, 0.97)	0.0369	
Female	39/104 (37.5)	NE (4.7, NE)	30/111 (27.0)	NE (3.3, NE)	1.09 (0.67, 1.77)	0.7274	
Number of organs involved at baseline							0.7963
<=2	39/114 (34.2)	NE (8.8, NE)	31/104 (29.8)	NE (3.3, NE)	0.78 (0.48, 1.29)	0.3397	
>=3	32/102 (31.4)	NE (6.2, NE)	26/ 89 (29.2)	NE (NE , NE)	0.84 (0.50, 1.42)	0.5149	
Baseline CEA							0.9701
>ULN	46/151 (30.5)	NE (NE , NE)	44/157 (28.0)	NE (NE , NE)	0.83 (0.54, 1.26)	0.3796	
<=ULN	25/ 65 (38.5)	11.5 (5.2, NE)	13/ 36 (36.1)	NE (1.0, NE)	0.77 (0.39, 1.52)	0.4438	
Baseline CRP							0.7059
>ULN	17/ 77 (22.1)	NE (NE , NE)	16/ 78 (20.5)	NE (NE , NE)	0.90 (0.45, 1.79)	0.7620	
<=ULN	54/137 (39.4)	11.8 (6.9, NE)	40/111 (36.0)	NE (3.0, NE)	0.75 (0.49, 1.15)	0.1862	
Removal status of primary tumor							0.2216
Complete resection	41/122 (33.6)	NE (8.0, NE)	37/108 (34.3)	NE (3.0, NE)	0.67 (0.42, 1.06)	0.0857	
No resection/Partial resection	30/ 94 (31.9)	11.5 (5.2, NE)	20/ 85 (23.5)	NE (NE , NE)	1.08 (0.61, 1.92)	0.7900	
Side of tumor							0.6309
Left	32/ 80 (40.0)	11.5 (5.2, NE)	20/ 62 (32.3)	NE (3.3, NE)	0.85 (0.47, 1.52)	0.5810	
Right	32/109 (29.4)	NE (8.4, NE)	29/102 (28.4)	NE (NE , NE)	0.77 (0.46, 1.29)	0.3237	
Both	1/ 11 (9.1)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	NE (1.2, NE)	0.35 (0.04, 3.14)	0.3273	

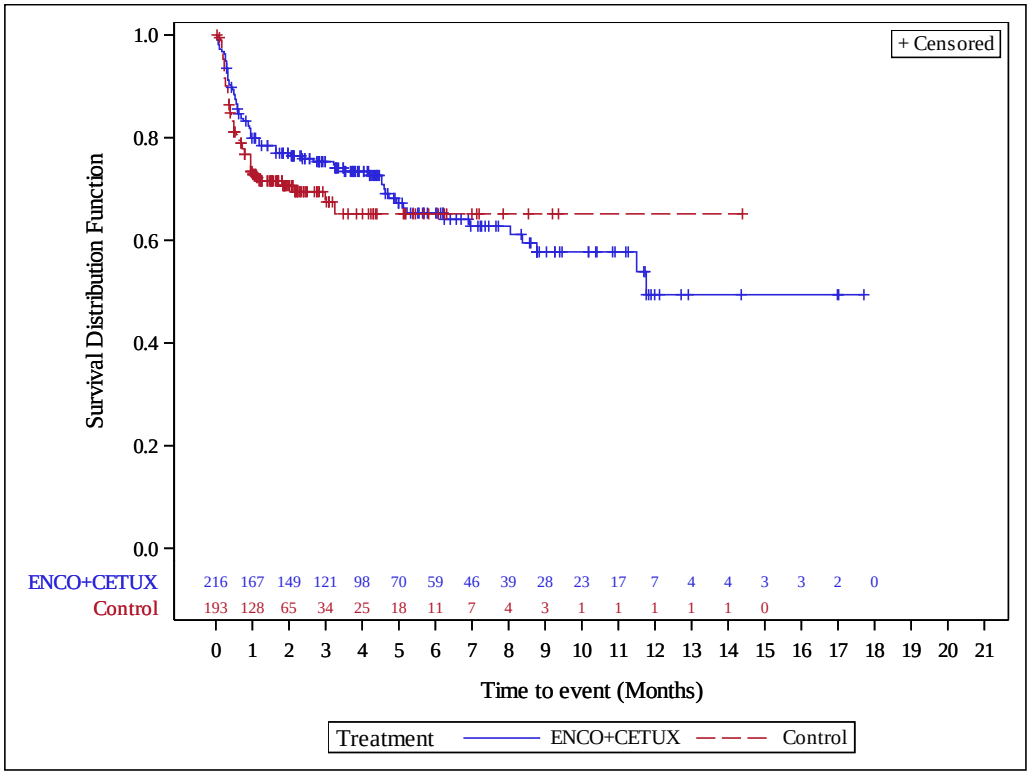
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Rash - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	 Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	 Median (95% CI)	 Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.3563
Yes	37/131 (28.2)	NE (8.0, NE)	32/114 (28.1)	NE (NE , NE)	0.72 (0.44, 1.18)	0.1980	
No	34/ 85 (40.0)	11.5 (5.1, NE)	25/ 79 (31.6)	NE (3.3, NE)	0.95 (0.56, 1.62)	0.8687	
Liver metastases 2							0.6851
No	34/ 85 (40.0)	11.5 (5.1, NE)	25/ 79 (31.6)	NE (3.3, NE)	0.95 (0.56, 1.62)	0.8687	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	35/121 (28.9)	NE (8.0, NE)	31/111 (27.9)	NE (NE , NE)	0.73 (0.44, 1.21)	0.2238	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (0.3, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Rash
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)		1/193 (0.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.81 (0.05, 13.01)	
log-rank p-Value		0.8827	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	 Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	 Median (95% CI)	 Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							
0	1/111 (0.9)		1/ 95 (1.1)				
1	0/105 (0.0)		0/ 98 (0.0)				
Prior Use of Irinotecan							
Yes	1/109 (0.9)		0/ 97 (0.0)				
No	0/107 (0.0)		1/ 96 (1.0)				
Cetuximab Source							
US-licensed	0/ 28 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
EU-approved	1/188 (0.5)		1/174 (0.6)				
Region							
North America	0/ 29 (0.0)		0/ 19 (0.0)				
Europe	1/140 (0.7)		1/116 (0.9)				
Rest of World	0/ 47 (0.0)		0/ 58 (0.0)				
Number of Prior Regimens							
1	0/143 (0.0)		1/128 (0.8)				
2+	1/ 73 (1.4)		0/ 65 (0.0)				
Race							
Caucasian	0/181 (0.0)		1/148 (0.7)				
Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)		0/ 39 (0.0)				
Age <65 years vs. >=65 years							
<65 years	1/134 (0.7)		0/127 (0.0)				
>=65 years	0/ 82 (0.0)		1/ 66 (1.5)				
Gender							
Male	0/112 (0.0)		1/ 82 (1.2)				
Female	1/104 (1.0)		0/111 (0.0)				
Number of organs involved at baseline							
<=2	1/114 (0.9)		0/104 (0.0)				
>=3	0/102 (0.0)		1/ 89 (1.1)				
Baseline CEA							
>ULN	1/151 (0.7)		1/157 (0.6)				
<=ULN	0/ 65 (0.0)		0/ 36 (0.0)				
Baseline CRP							
>ULN	0/ 77 (0.0)		0/ 78 (0.0)				
<=ULN	1/137 (0.7)		1/111 (0.9)				
Removal status of primary tumor							
Complete resection	1/122 (0.8)		0/108 (0.0)				
No resection/Partial resection	0/ 94 (0.0)		1/ 85 (1.2)				
Side of tumor							
Left	1/ 80 (1.3)		1/ 62 (1.6)				
Right	0/109 (0.0)		0/102 (0.0)				
Both	0/ 11 (0.0)		0/ 19 (0.0)				

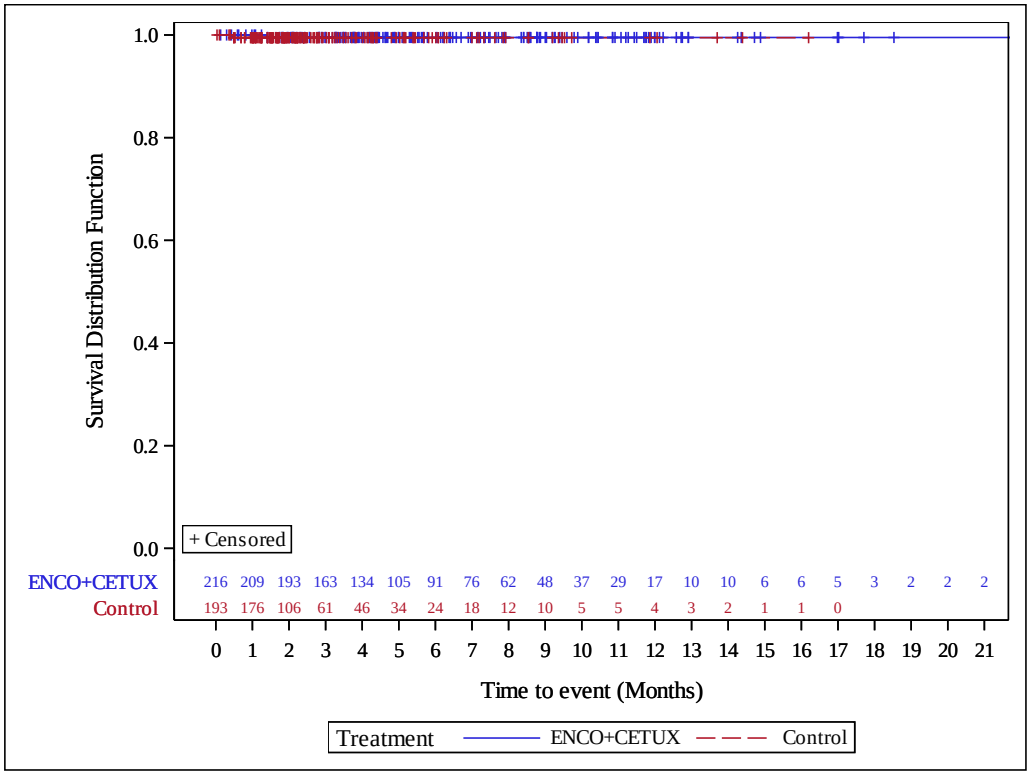
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							
Yes	1/131 (0.8)		0/114 (0.0)				
No	0/ 85 (0.0)		1/ 79 (1.3)				
Liver metastases 2							
No	0/ 85 (0.0)		1/ 79 (1.3)				
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)		0/111 (0.0)				
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	15/216 (6.9)		5/193 (2.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.69 (0.60, 4.78)	
log-rank p-Value		0.3138	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
ECOG PS							0.4539
0	7/111 (6.3)	NE (NE , NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE , NE)	2.89 (0.33, 25.03)	0.3158	
1	8/105 (7.6)	NE (NE , NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	1.35 (0.40, 4.57)	0.6276	
Prior Use of Irinotecan							0.3706
Yes	6/109 (5.5)	NE (12.4, NE)	1/ 97 (1.0)	NE (NE , NE)	3.99 (0.47, 33.84)	0.1715	
No	9/107 (8.4)	NE (NE , NE)	4/ 96 (4.2)	NE (NE , NE)	1.18 (0.35, 3.98)	0.7907	
Cetuximab Source							0.9923
US-licensed	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
EU-approved	13/188 (6.9)	NE (NE , NE)	5/174 (2.9)	NE (NE , NE)	1.44 (0.50, 4.17)	0.4942	
Region							0.9999
North America	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	13/140 (9.3)	NE (12.4, NE)	3/116 (2.6)	NE (NE , NE)	2.20 (0.61, 7.96)	0.2175	
Rest of World	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Number of Prior Regimens							0.7450
1	11/143 (7.7)	NE (NE , NE)	4/128 (3.1)	NE (NE , NE)	1.53 (0.47, 4.94)	0.4766	
2+	4/ 73 (5.5)	NE (12.0, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	2.58 (0.28, 23.90)	0.3889	
Race							0.9908
Caucasian	15/181 (8.3)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	2.64 (0.74, 9.35)	0.1193	
Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 39 (5.1)	NE (3.4, NE)	NE	NE	
Age <65 years vs. >=65 years							0.8337
<65 years	7/134 (5.2)	NE (12.4, NE)	3/127 (2.4)	NE (NE , NE)	1.72 (0.44, 6.77)	0.4347	
>=65 years	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE , NE)	1.57 (0.32, 7.73)	0.5793	
Gender							0.0498
Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	3/ 82 (3.7)	NE (NE , NE)	0.53 (0.10, 2.72)	0.4430	
Female	12/104 (11.5)	NE (12.0, NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	3.96 (0.87, 18.10)	0.0565	
Number of organs involved at baseline							0.9911
<=2	7/114 (6.1)	NE (NE , NE)	2/104 (1.9)	NE (NE , NE)	2.16 (0.43, 10.77)	0.3368	
>=3	8/102 (7.8)	NE (12.0, NE)	3/ 89 (3.4)	NE (NE , NE)	1.46 (0.38, 5.64)	0.5839	
Baseline CEA							0.6350
>ULN	8/151 (5.3)	NE (NE , NE)	4/157 (2.5)	NE (NE , NE)	1.53 (0.45, 5.21)	0.4904	
<=ULN	7/ 65 (10.8)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	2.25 (0.27, 18.74)	0.4422	
Baseline CRP							0.5898
>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	3/ 78 (3.8)	NE (NE , NE)	1.32 (0.31, 5.58)	0.7066	
<=ULN	10/137 (7.3)	NE (NE , NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	2.27 (0.48, 10.74)	0.2907	
Removal status of primary tumor							0.3705
Complete resection	6/122 (4.9)	NE (NE , NE)	3/108 (2.8)	NE (NE , NE)	1.33 (0.32, 5.51)	0.6958	
No resection/Partial resection	9/ 94 (9.6)	NE (12.4, NE)	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	2.20 (0.46, 10.47)	0.3099	
Side of tumor							0.5202
Left	5/ 80 (6.3)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)	0.64 (0.14, 2.82)	0.5495	
Right	9/109 (8.3)	NE (12.4, NE)	2/102 (2.0)	NE (NE , NE)	3.26 (0.69, 15.35)	0.1142	
Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

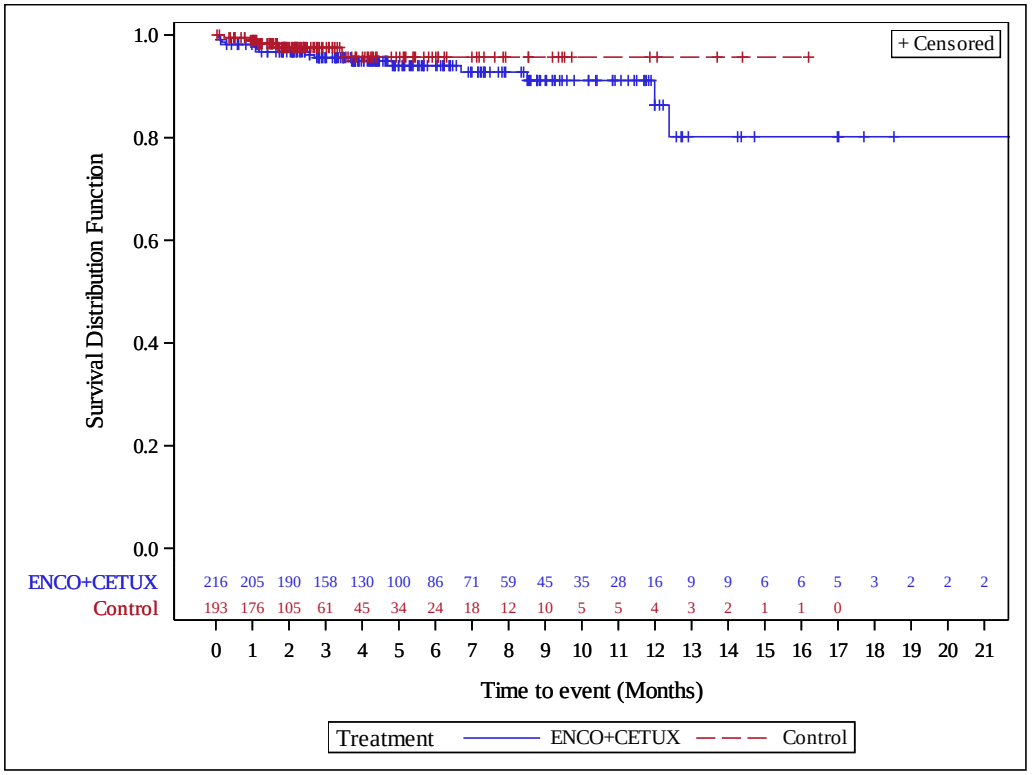
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia - Subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
Liver metastases 1							0.2422
Yes	8/131 (6.1)	NE (NE , NE)	4/114 (3.5)	NE (NE , NE)	0.98 (0.28, 3.46)	0.9791	
No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	4.33 (0.52, 36.07)	0.1411	
Liver metastases 2							0.5228
No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	4.33 (0.52, 36.07)	0.1411	
Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	8/121 (6.6)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	1.03 (0.29, 3.64)	0.9598	
Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

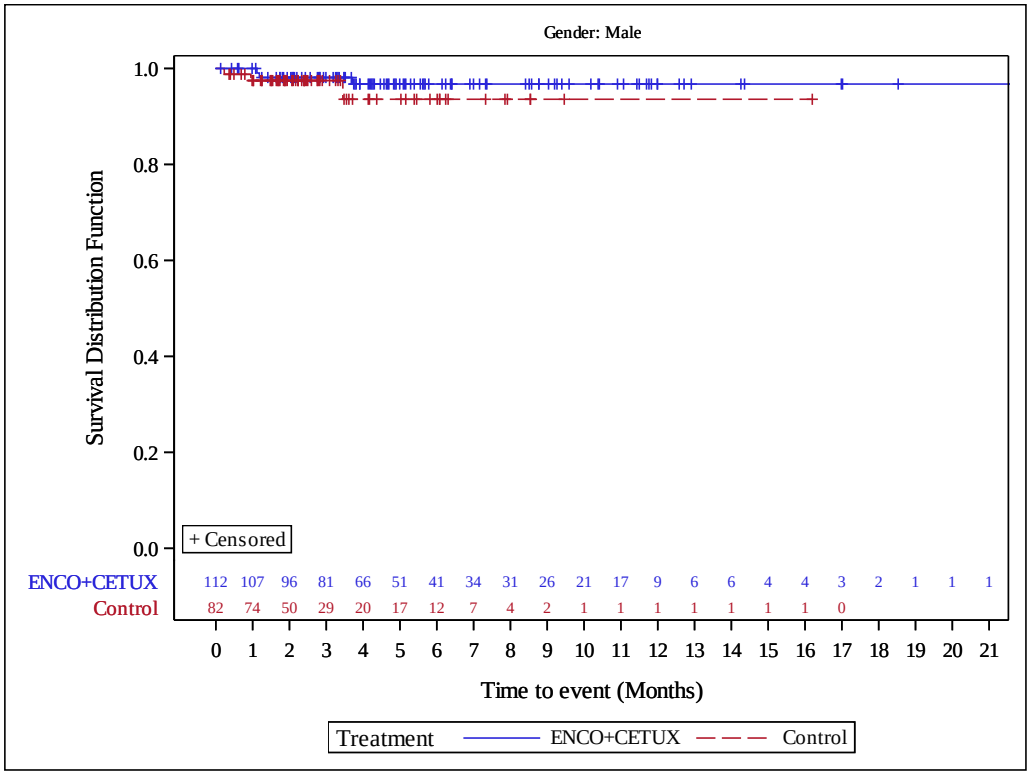
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia
(Safety Set)



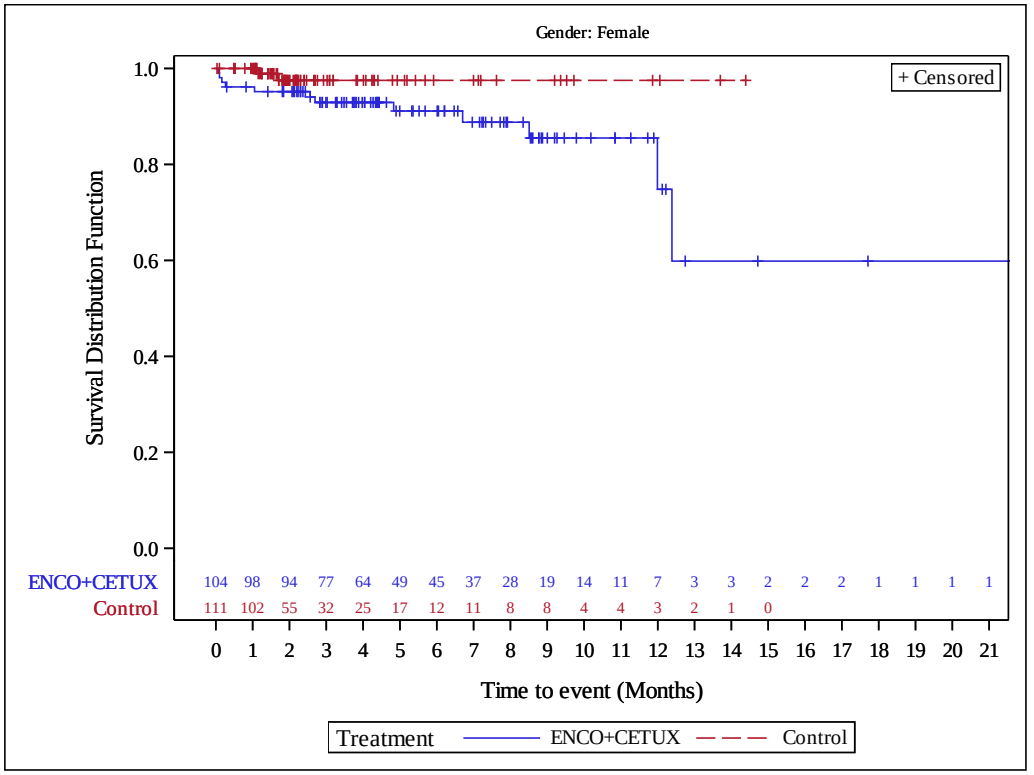
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest - Tachycardia
(Safety Set)



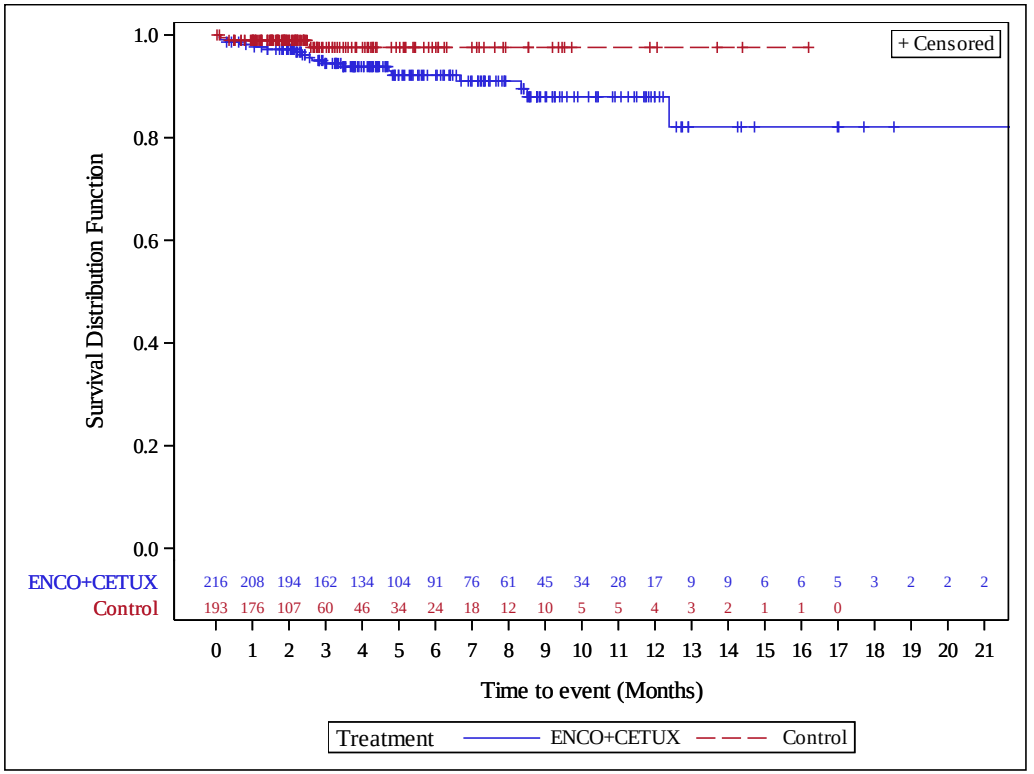
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	18/216 (8.3)		3/193 (1.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		3.11 (0.90, 10.76)	
log-rank p-Value		0.0602	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest
(Safety Set)



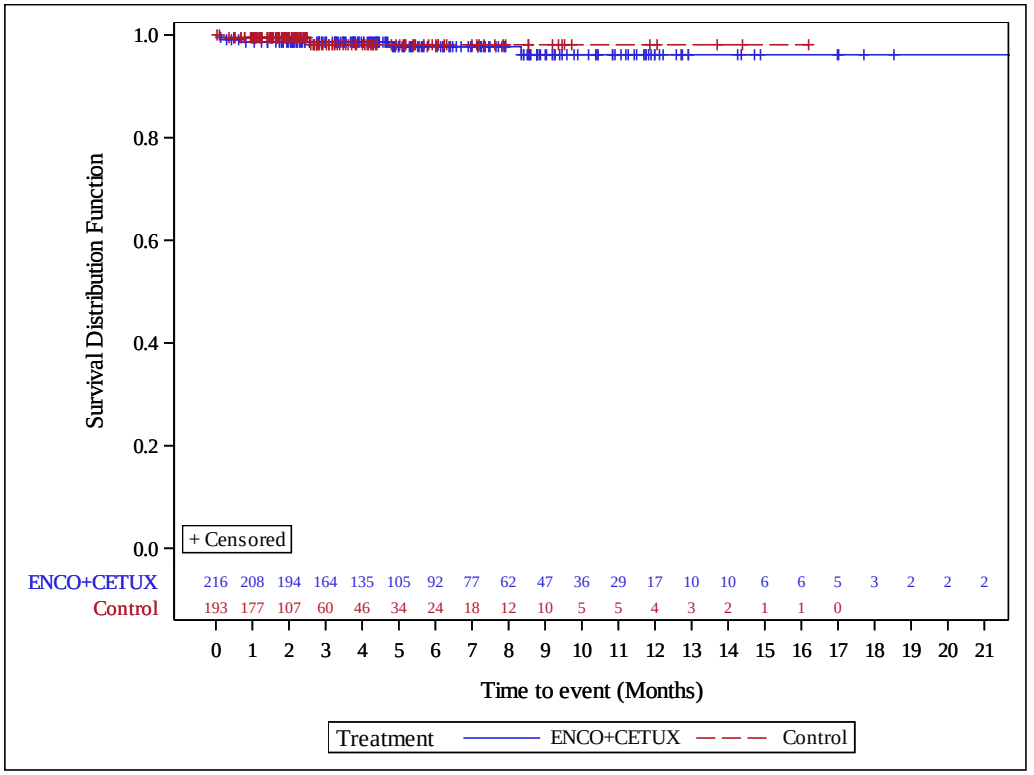
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	5/216 (2.3)		2/193 (1.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.49 (0.28, 8.02)	
log-rank p-Value		0.6429	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Acute renal failure
(Safety Set)



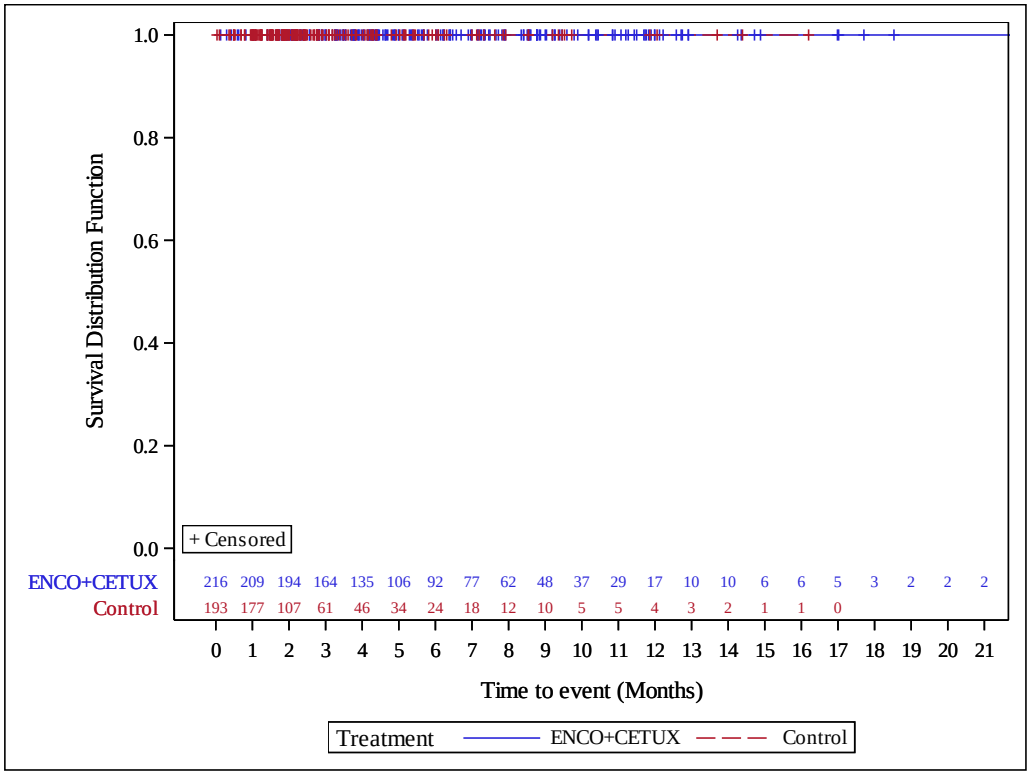
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)



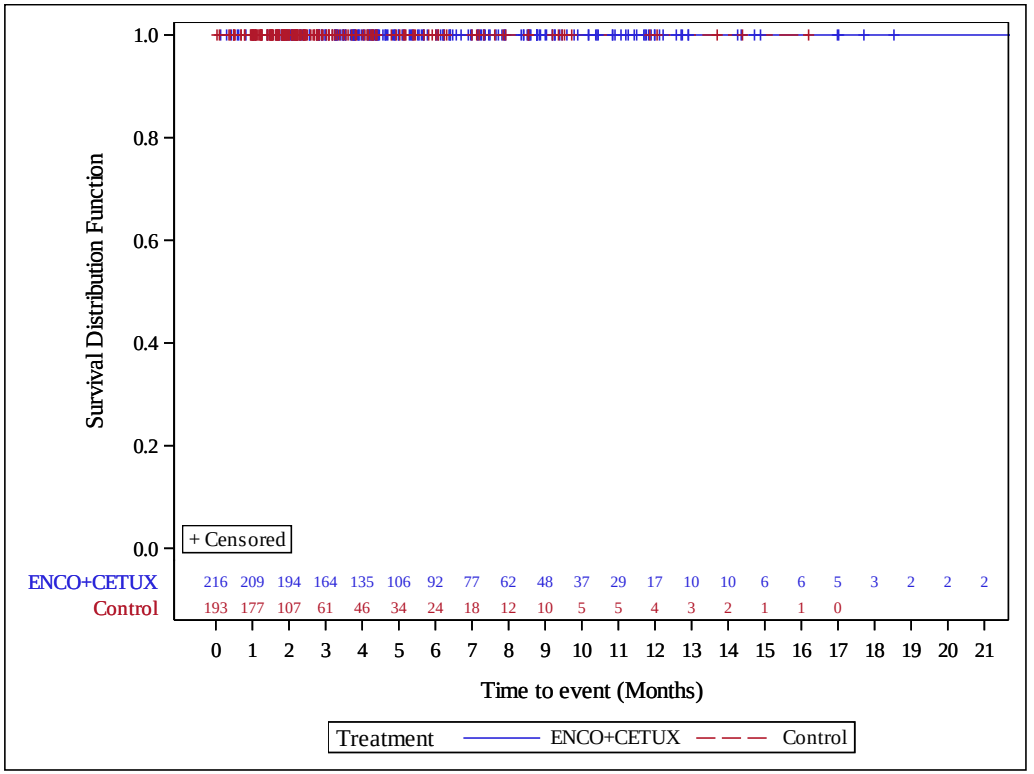
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)



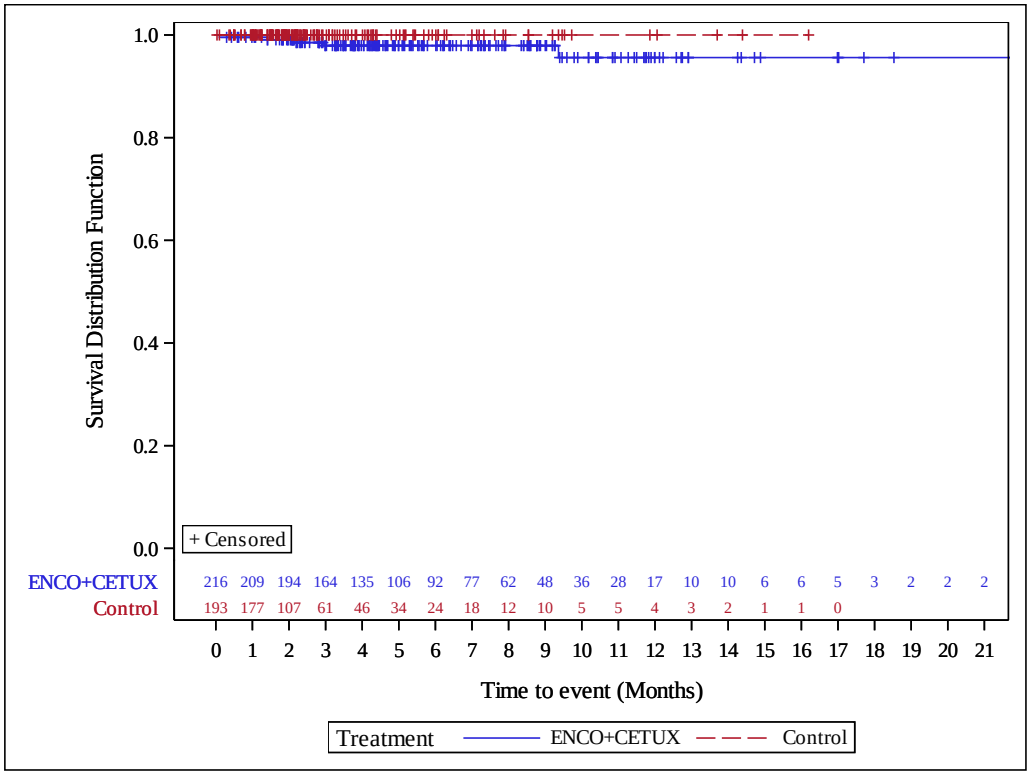
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	5/216 (2.3)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hemorrhage
(Safety Set)



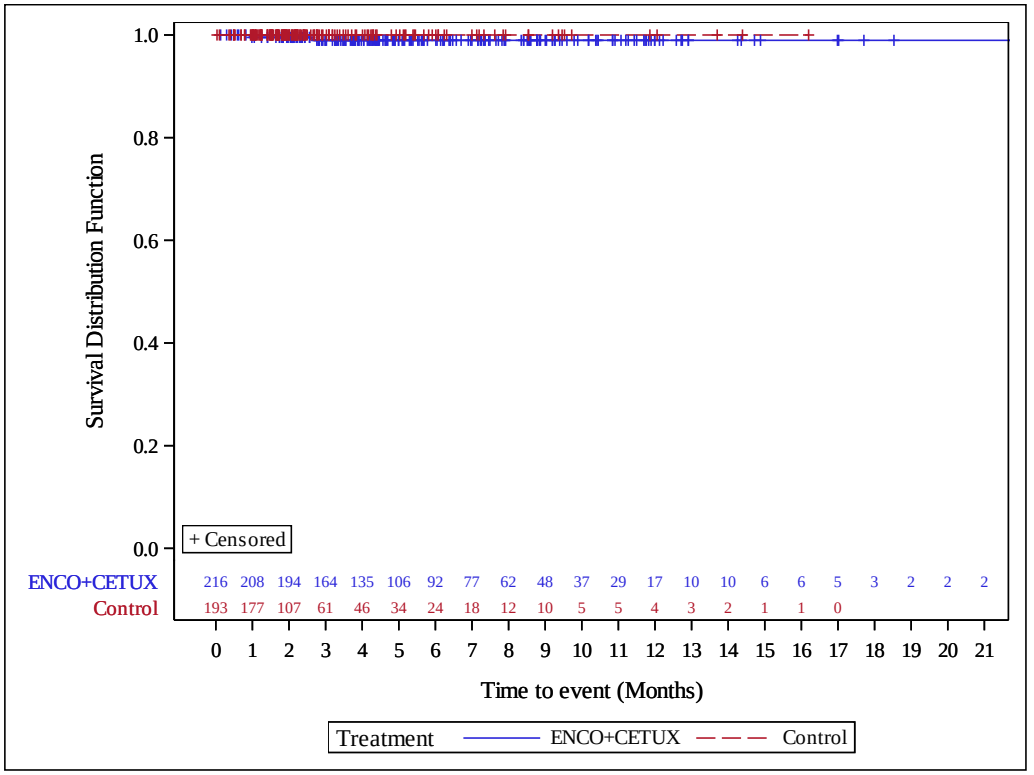
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic failure
(Safety Set)



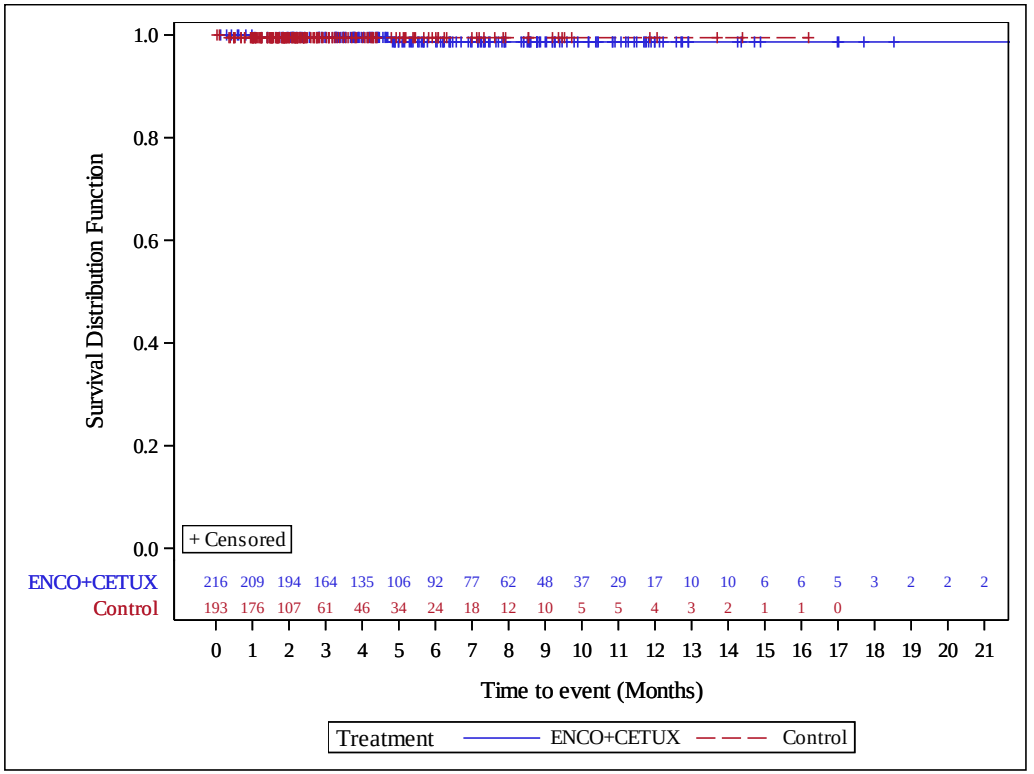
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)		1/193 (0.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.28 (0.11, 14.81)	
log-rank p-Value		0.8445	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)



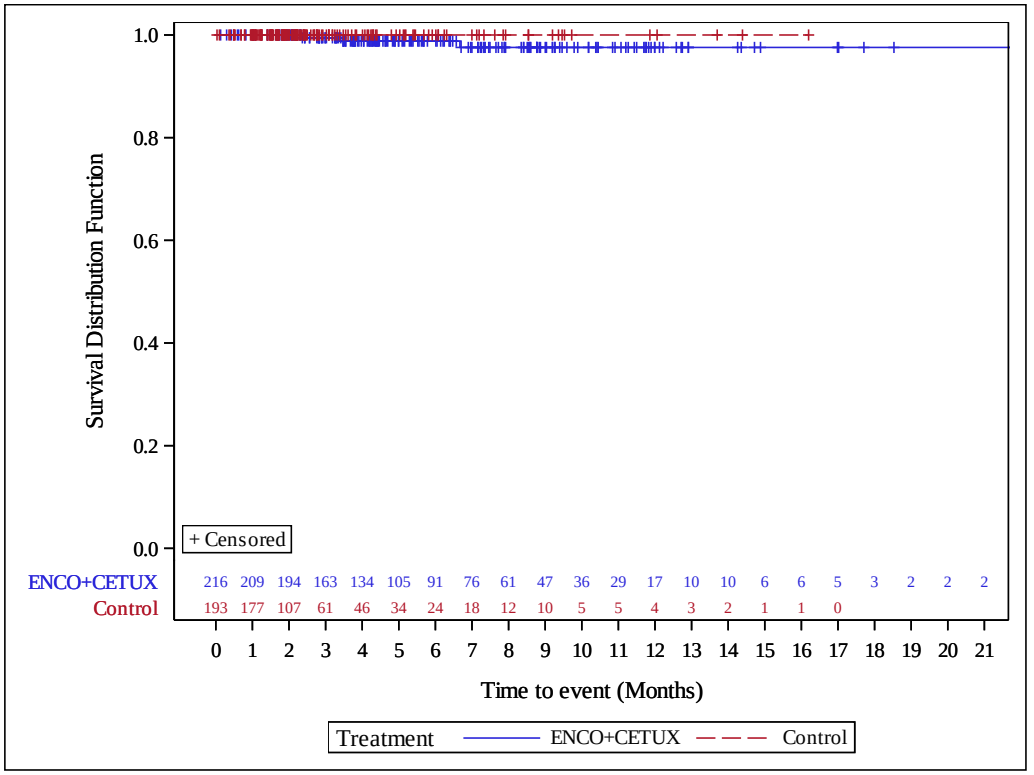
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Melanomas
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	3/216 (1.4)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Melanomas
(Safety Set)



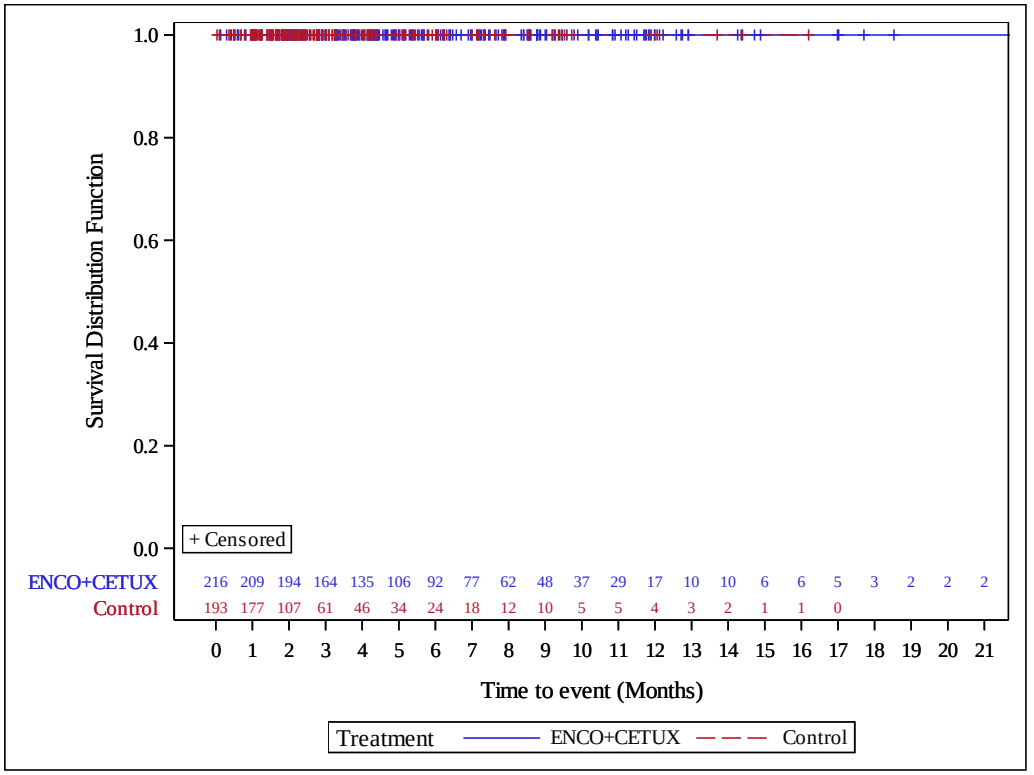
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Myopathy
(Safety Set)



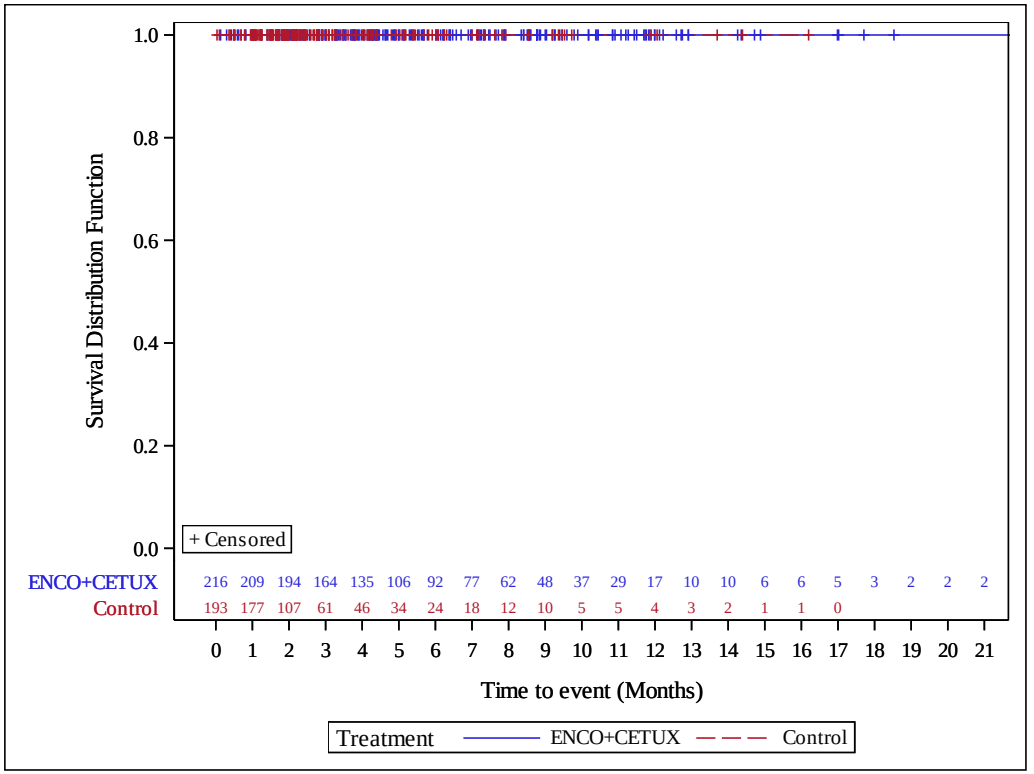
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)



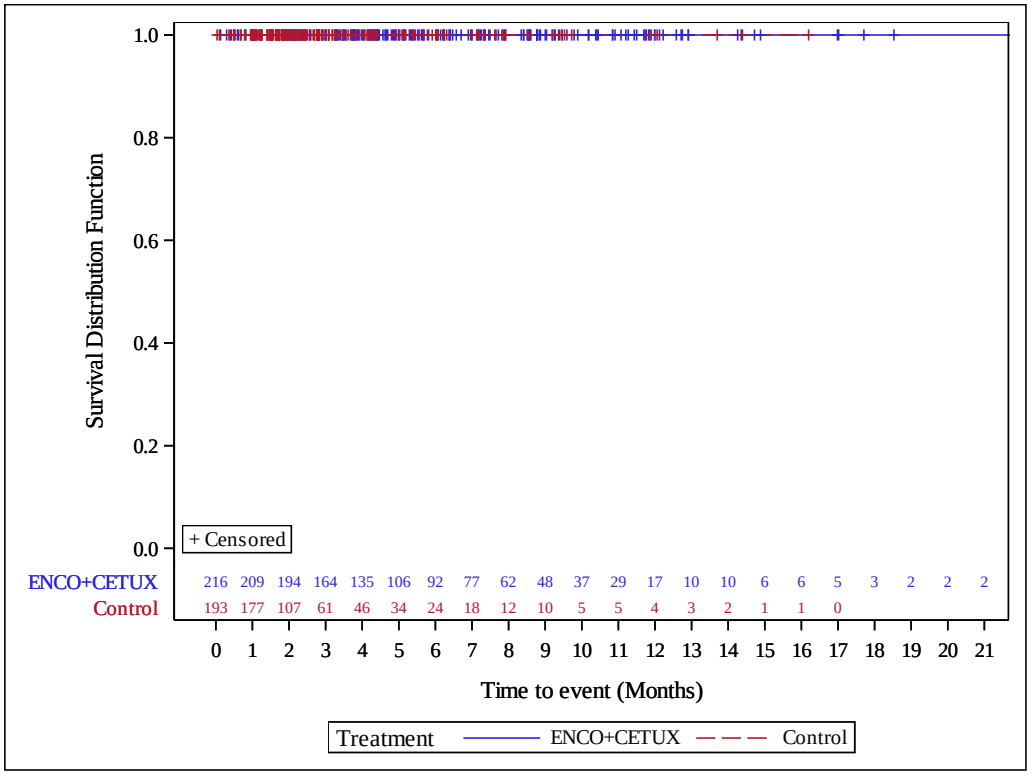
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Photosensitivity
(Safety Set)



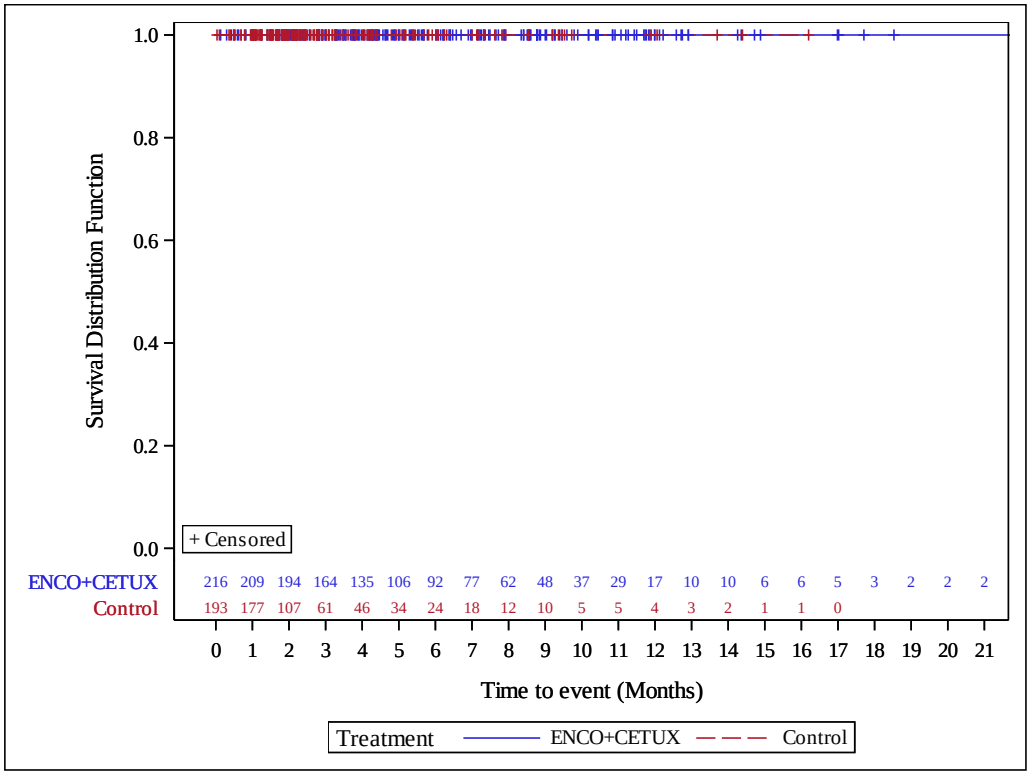
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Rash
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Rash
(Safety Set)



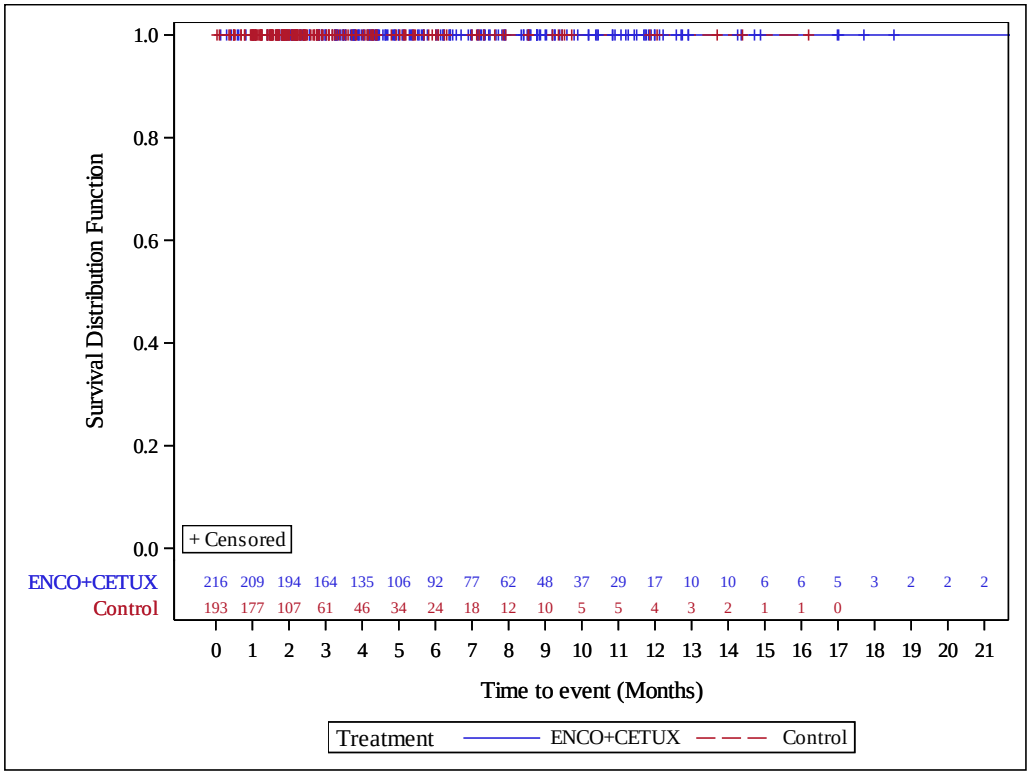
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)



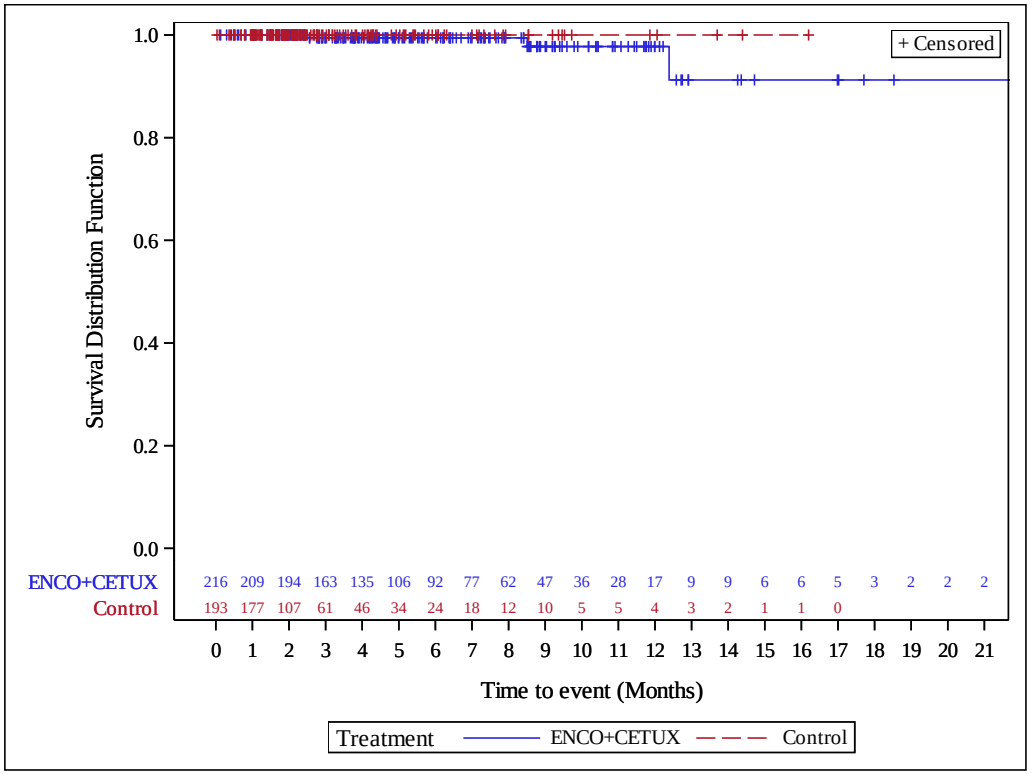
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Tachycardia
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	3/216 (1.4)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest - Tachycardia
(Safety Set)



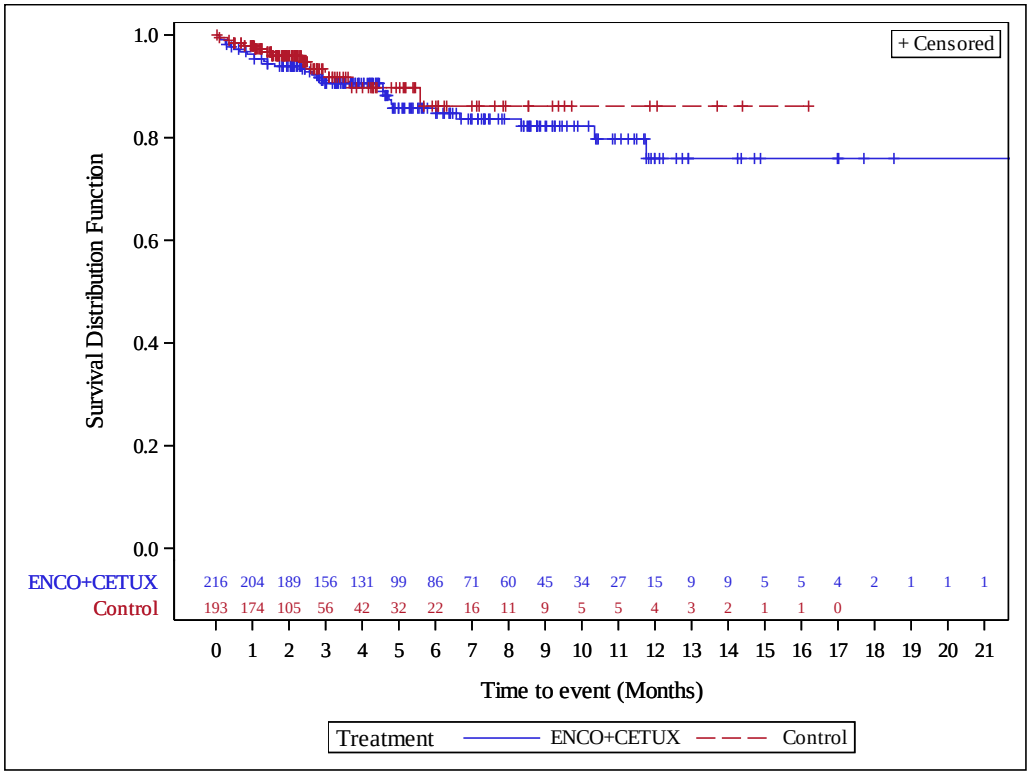
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	30/216 (13.9)		12/193 (6.2)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.32 (0.67, 2.63)	
log-rank p-Value		0.4223	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3)
(Safety Set)



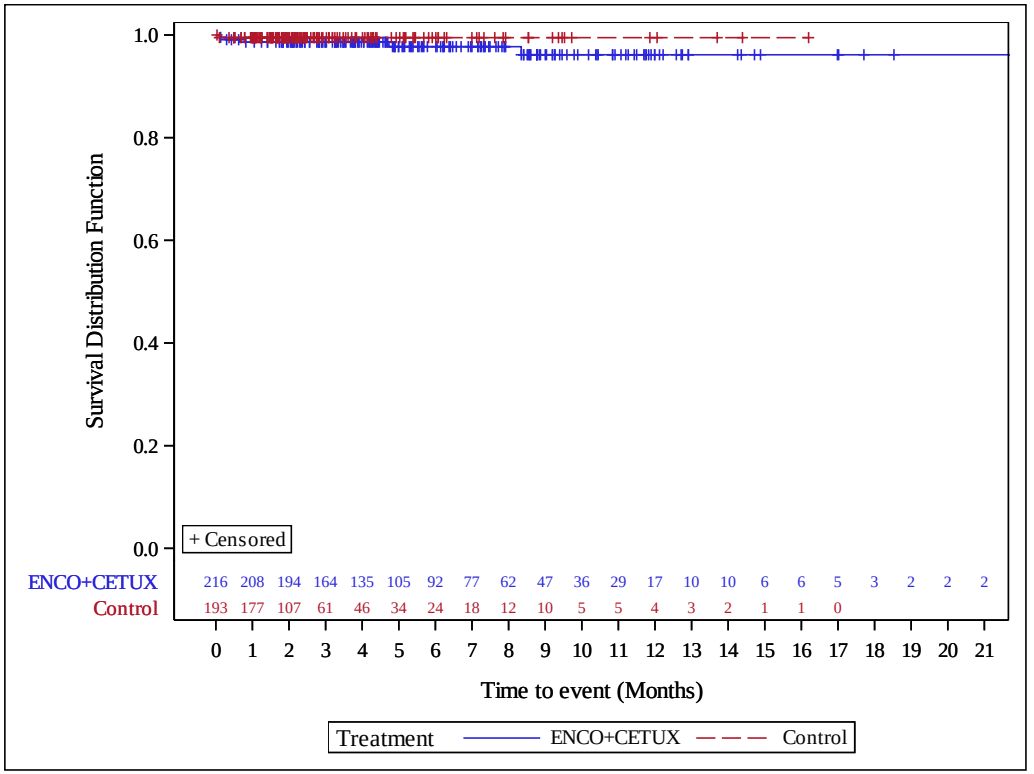
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Acute renal failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	5/216 (2.3)		1/193 (0.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		3.26 (0.37, 28.89)	
log-rank p-Value		0.2636	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Acute renal failure
(Safety Set)



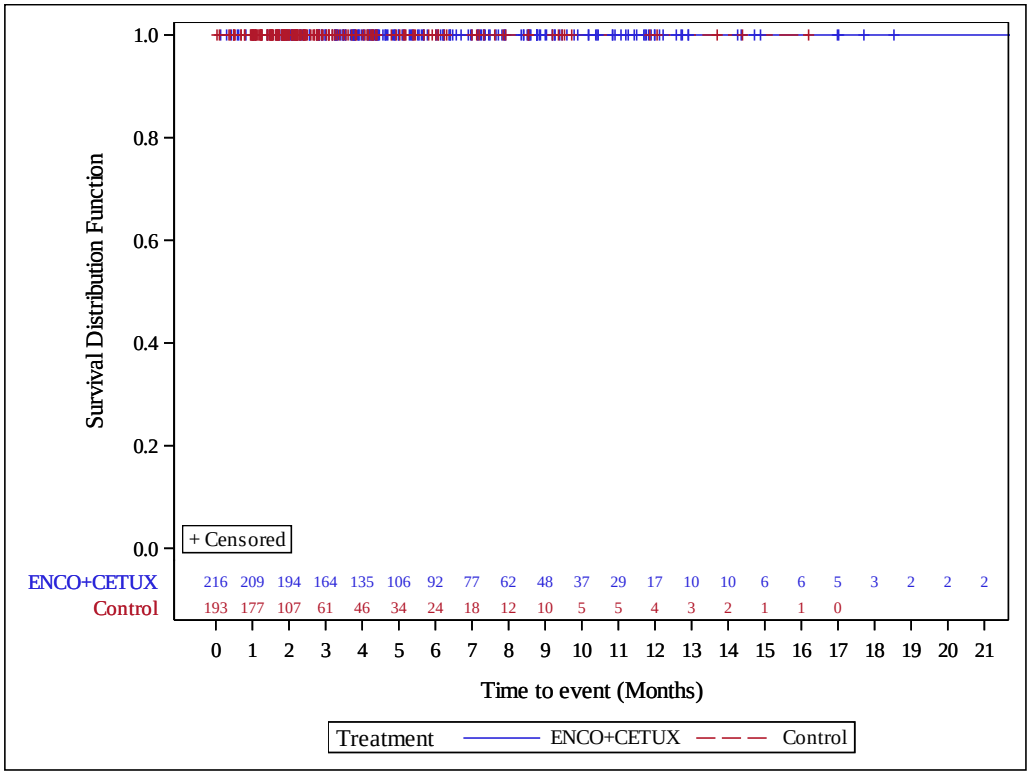
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)



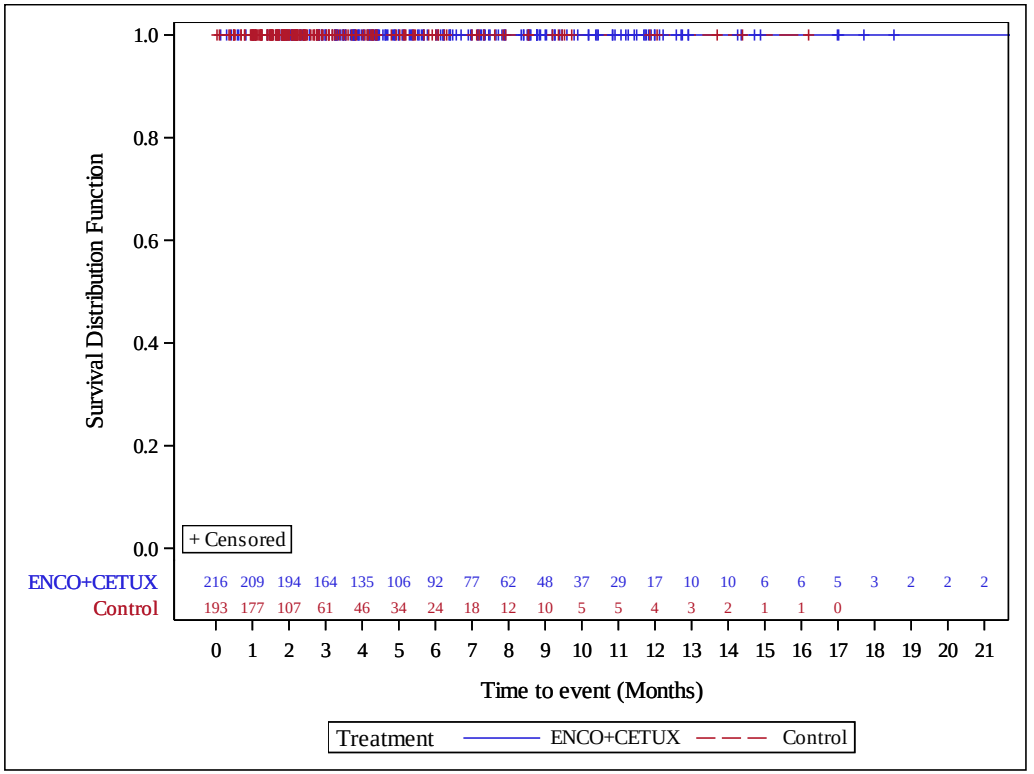
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)



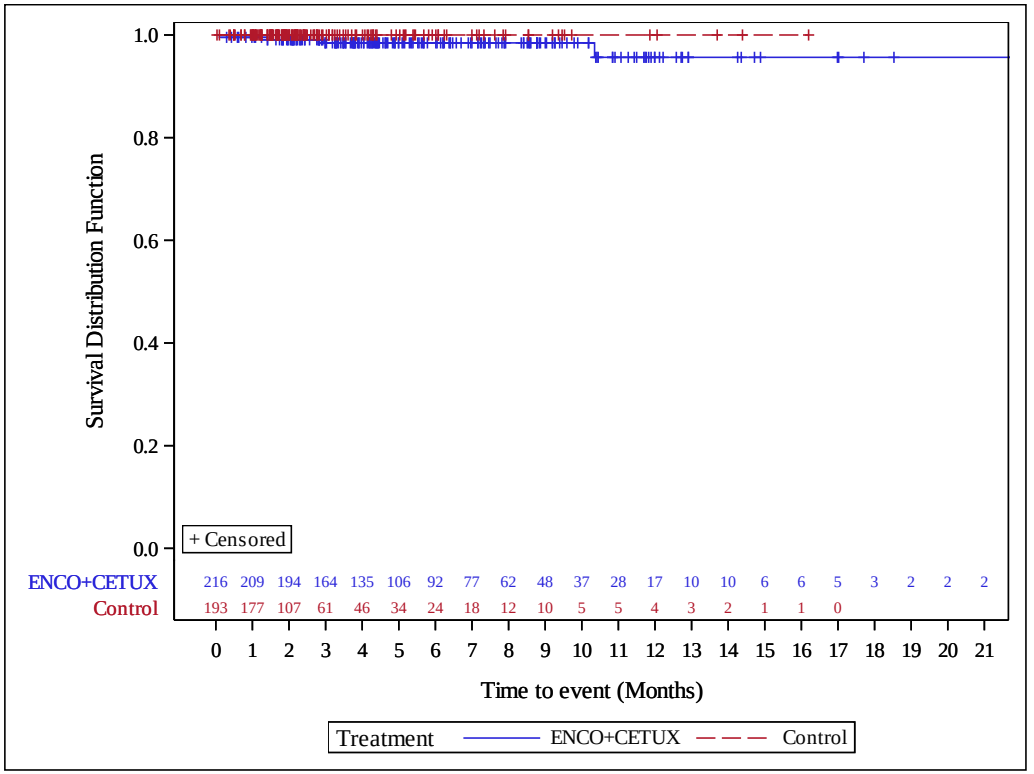
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hemorrhage
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	4/216 (1.9)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hemorrhage
(Safety Set)



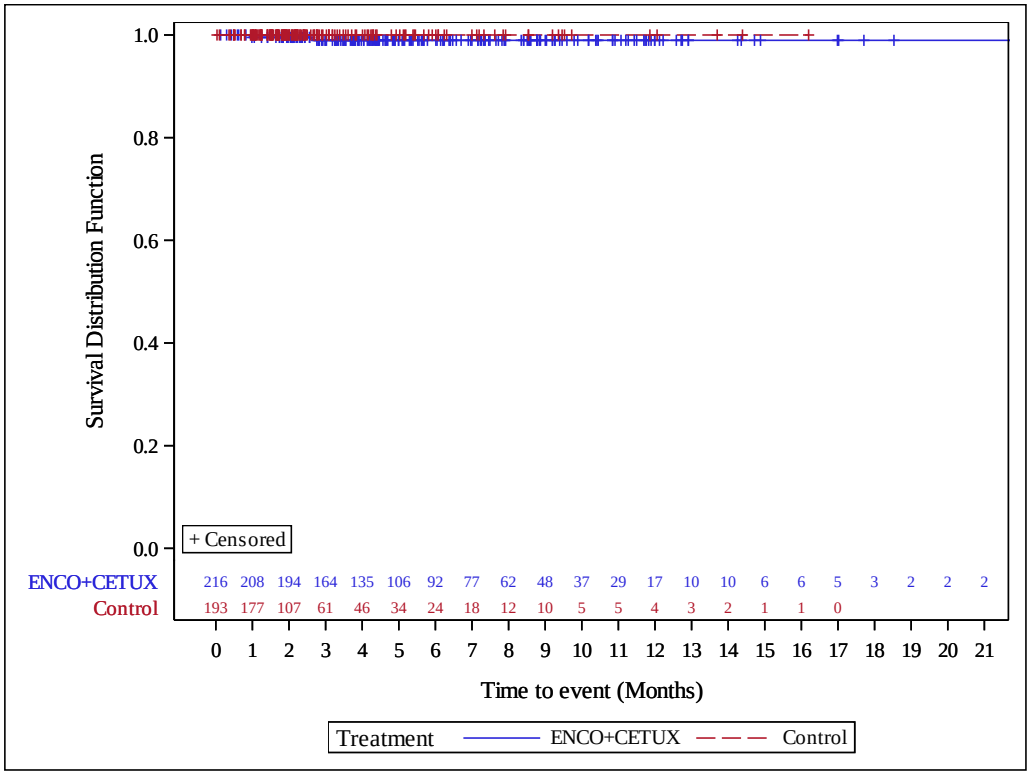
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hepatic failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Hepatic failure
(Safety Set)



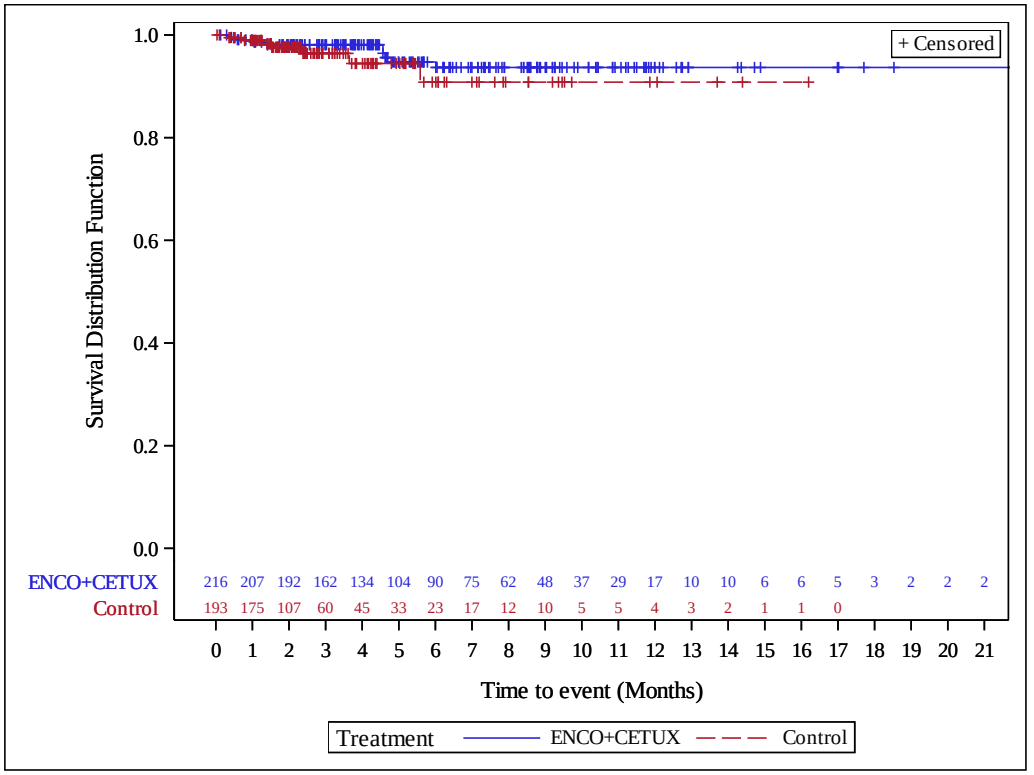
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	9/216 (4.2)		7/193 (3.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.66 (0.24, 1.83)	
log-rank p-Value		0.4243	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)



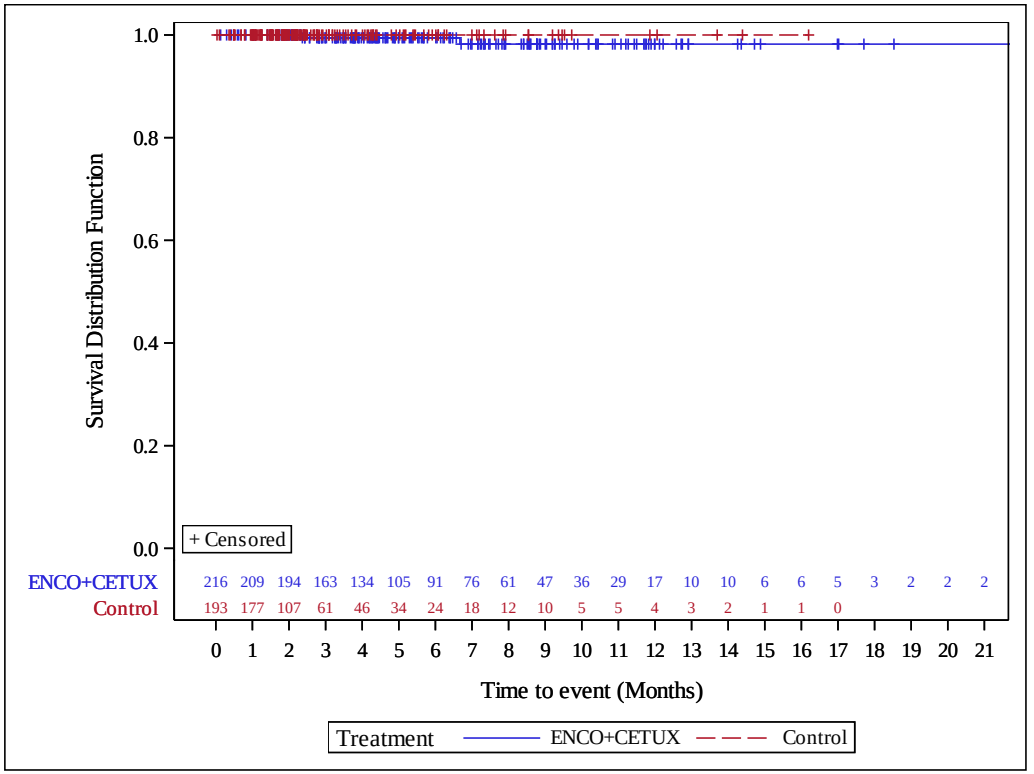
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Melanomas
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Melanomas
(Safety Set)



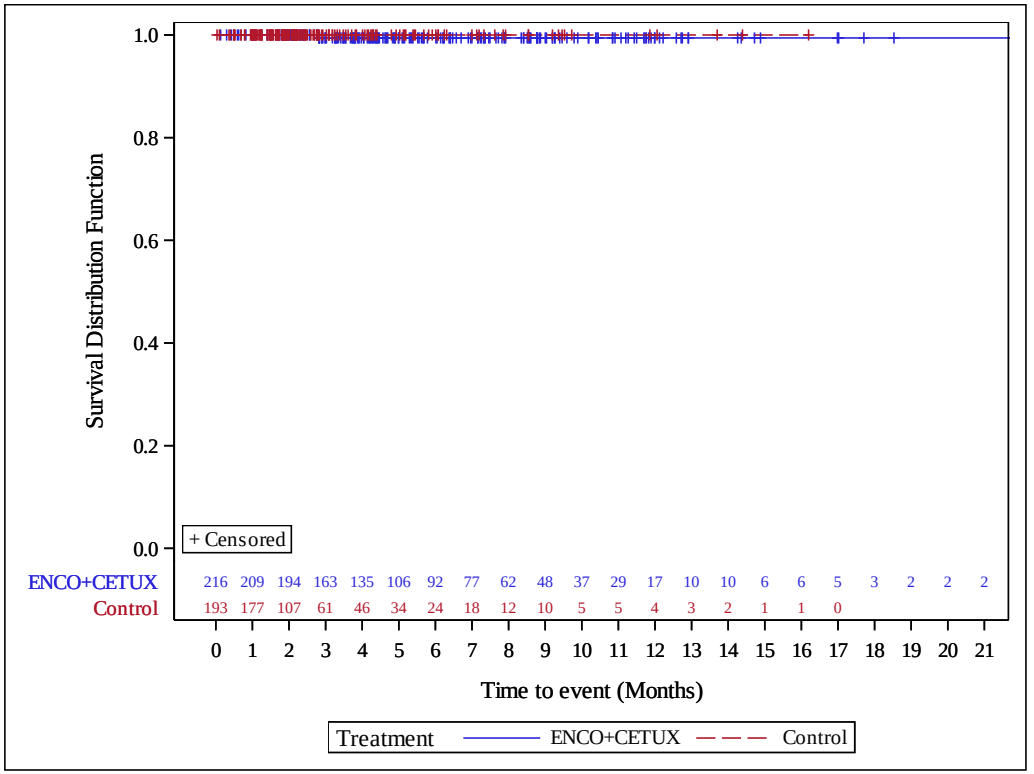
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Myopathy
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Myopathy
(Safety Set)



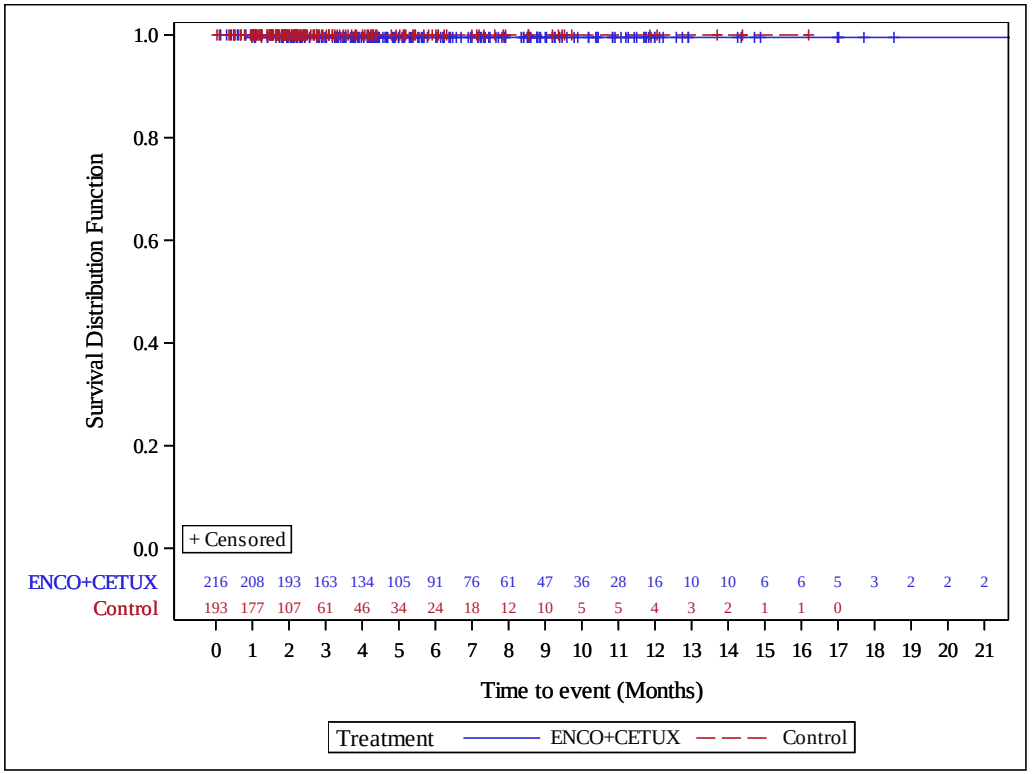
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)		0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		NE	
log-rank p-Value		NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)



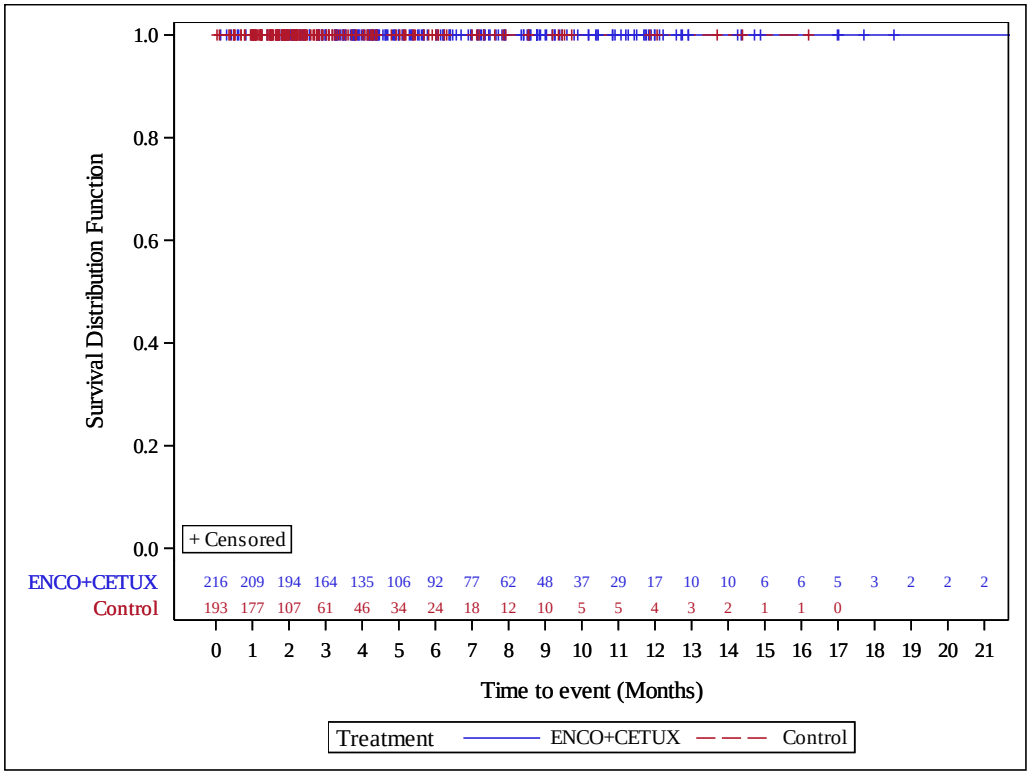
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Photosensitivity
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Photosensitivity
(Safety Set)



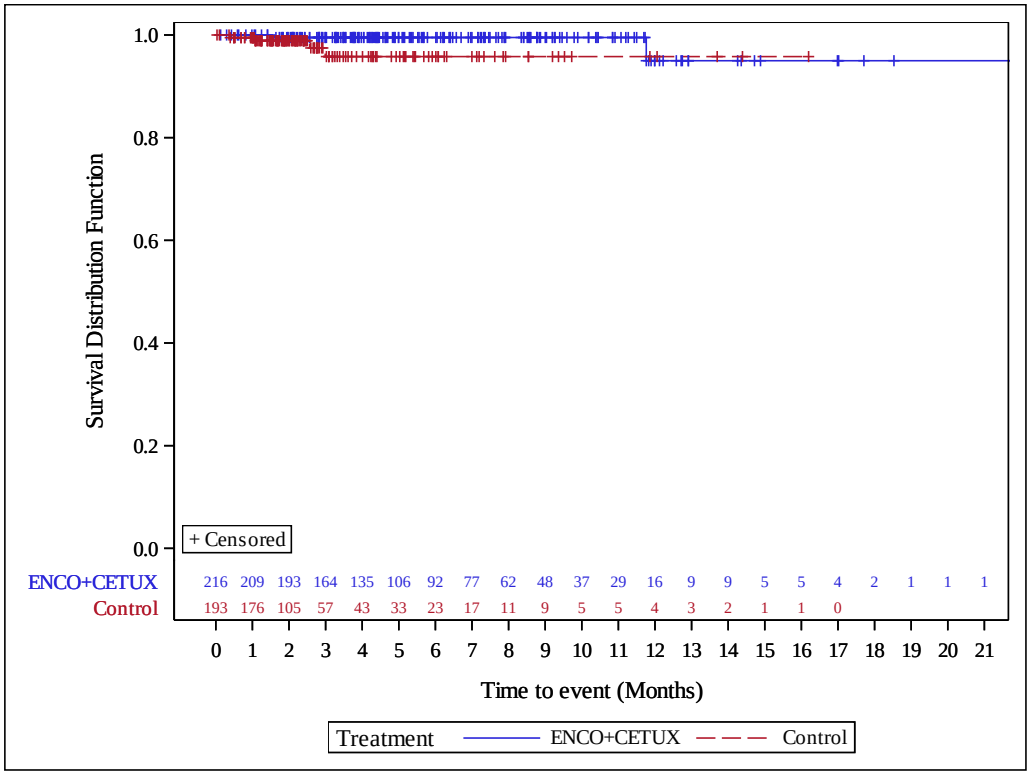
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Rash
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)		4/193 (2.1)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.24 (0.04, 1.37)	
log-rank p-Value		0.0841	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Rash
(Safety Set)



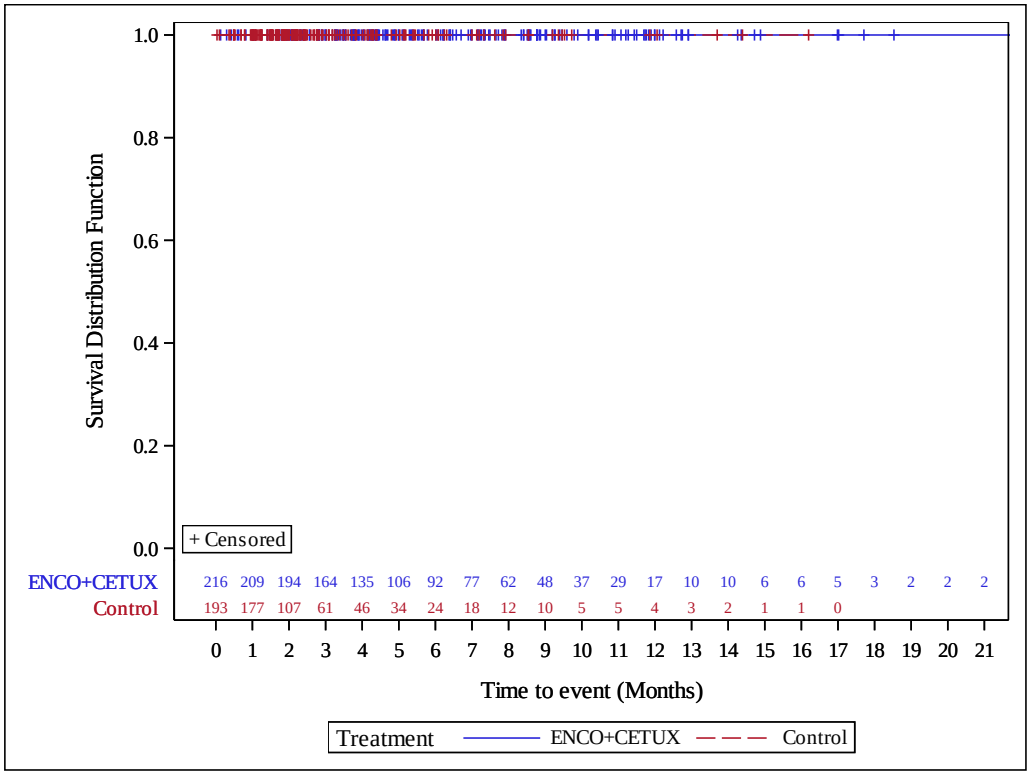
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)



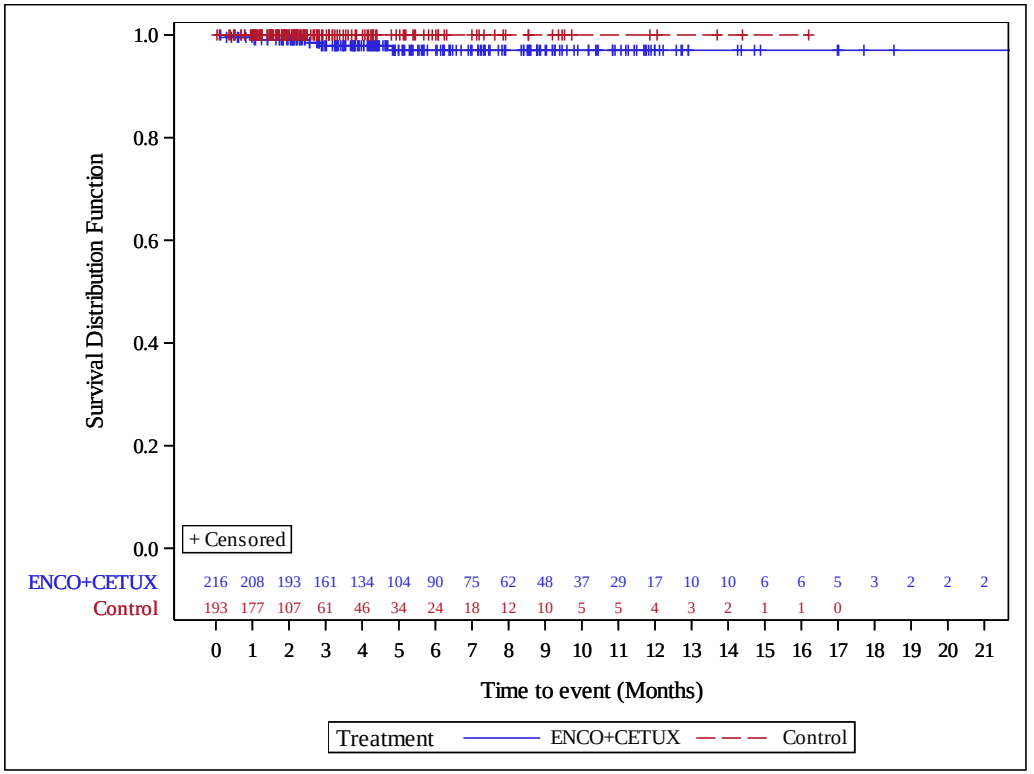
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Tachycardia
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	5/216 (2.3)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade >=3) - Tachycardia
(Safety Set)



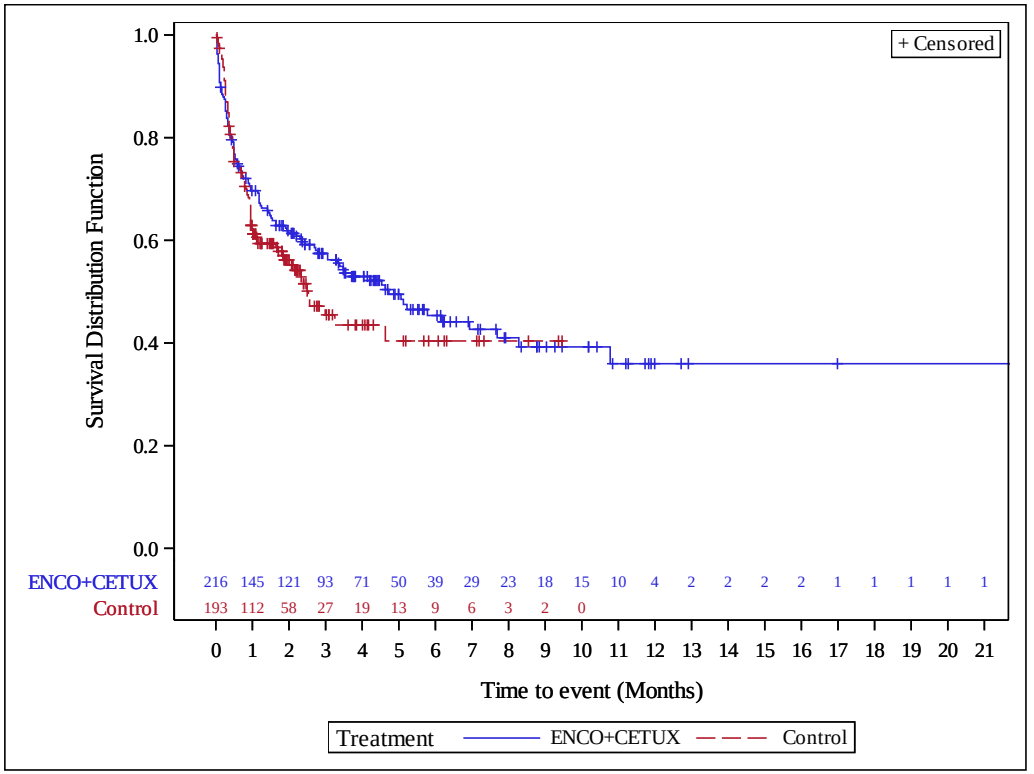
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	109/216 (50.5)		90/193 (46.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	4.7 (3.1, 7.7)		2.5 (1.8, NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.85 (0.64, 1.13)	
log-rank p-Value		0.2583	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3)
(Safety Set)



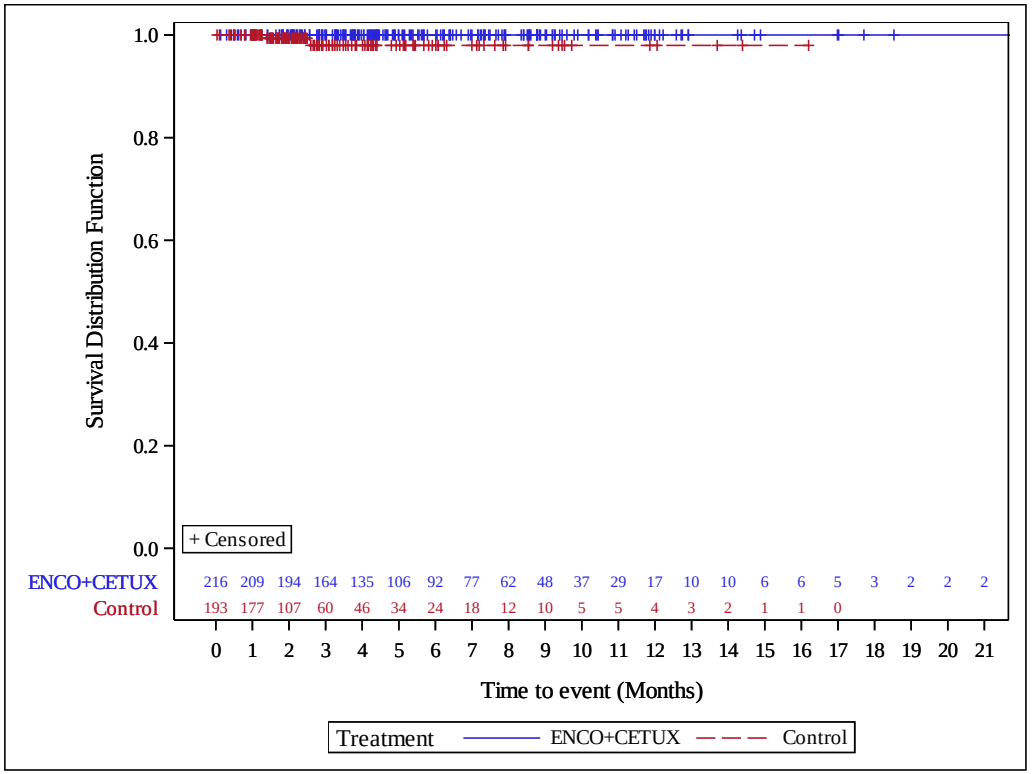
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Acute renal failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)		2/193 (1.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		NE	
log-rank p-Value		NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Acute renal failure
(Safety Set)



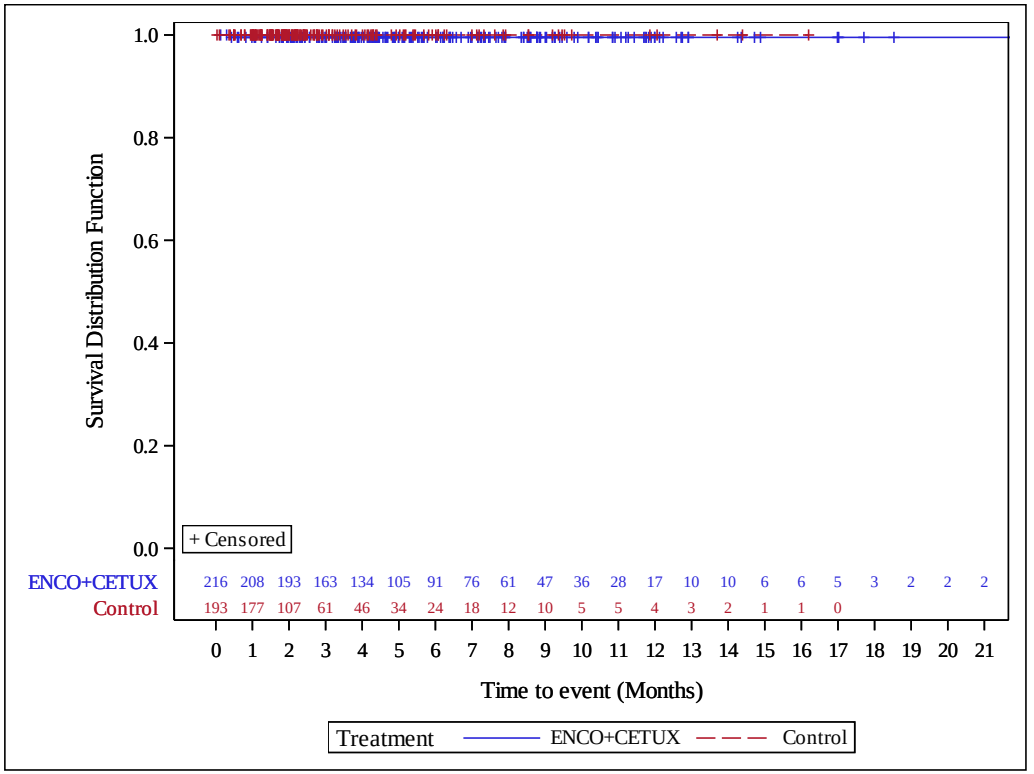
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous non-squamous cell carcinoma
(Safety Set)



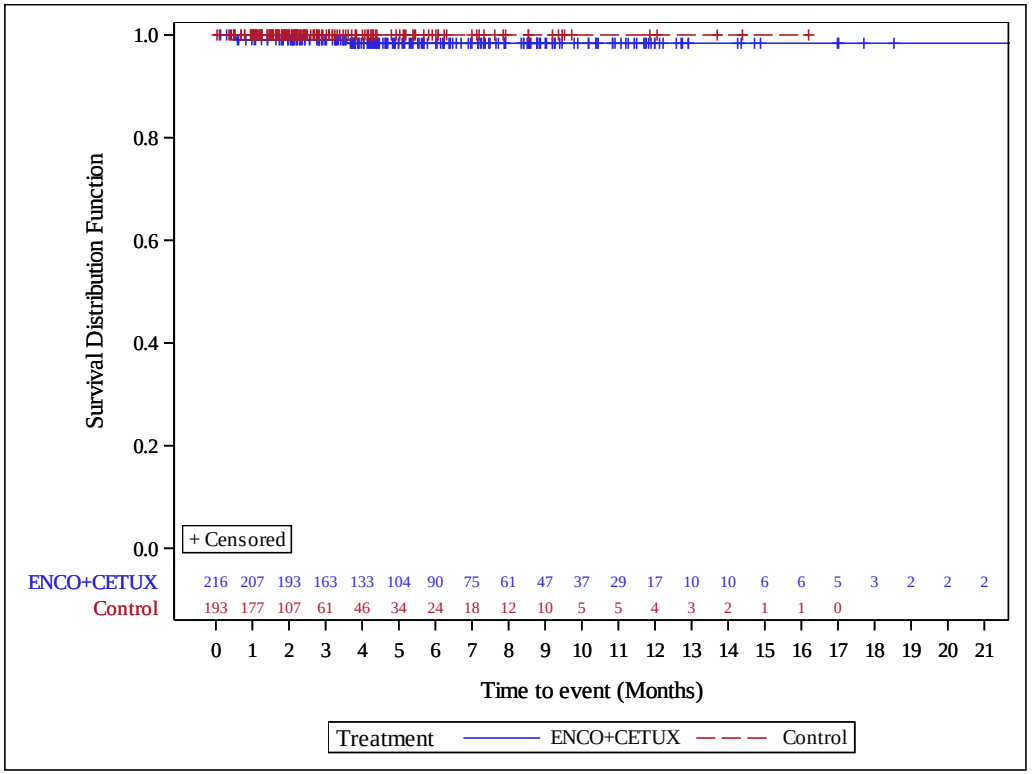
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	3/216 (1.4)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Cutaneous squamous cell carcinoma
(Safety Set)



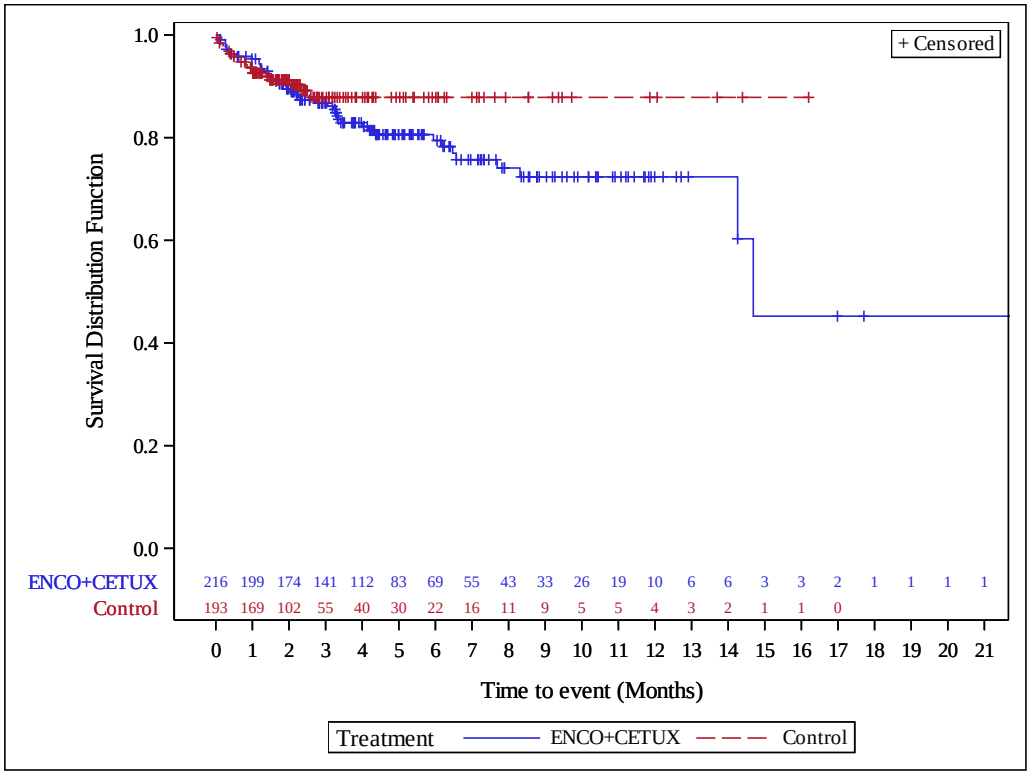
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hemorrhage
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	44/216 (20.4)		19/193 (9.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	14.7 (14.3, NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.43 (0.83, 2.47)	
log-rank p-Value		0.1991	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hemorrhage
(Safety Set)



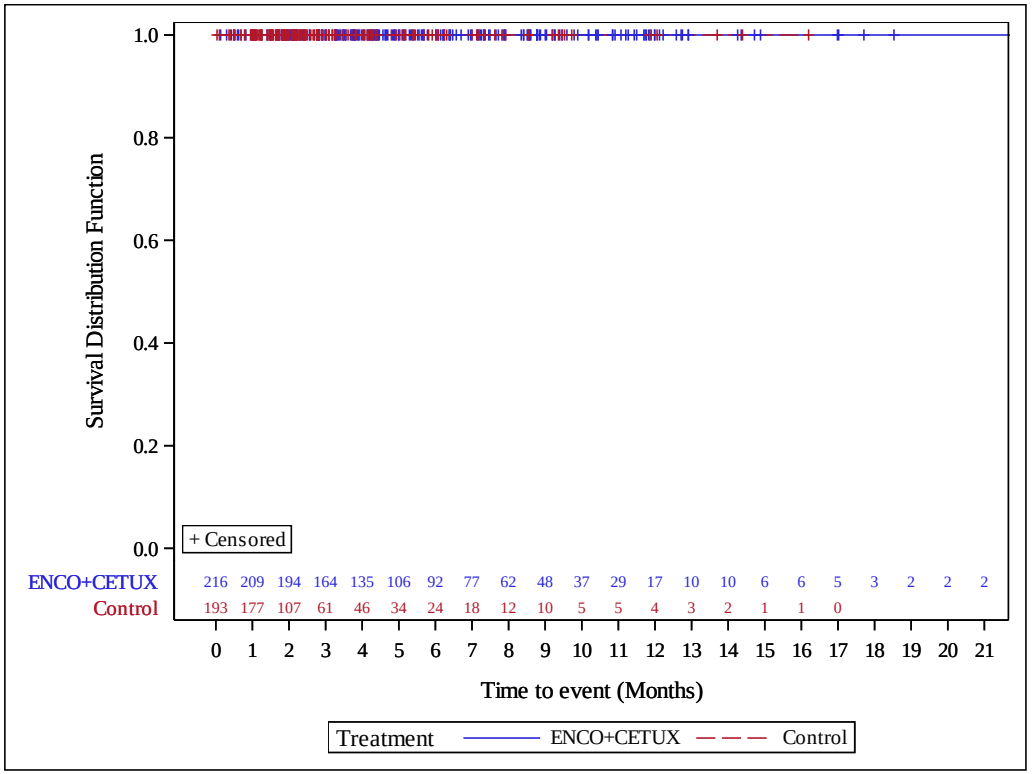
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hepatic failure
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Hepatic failure
(Safety Set)



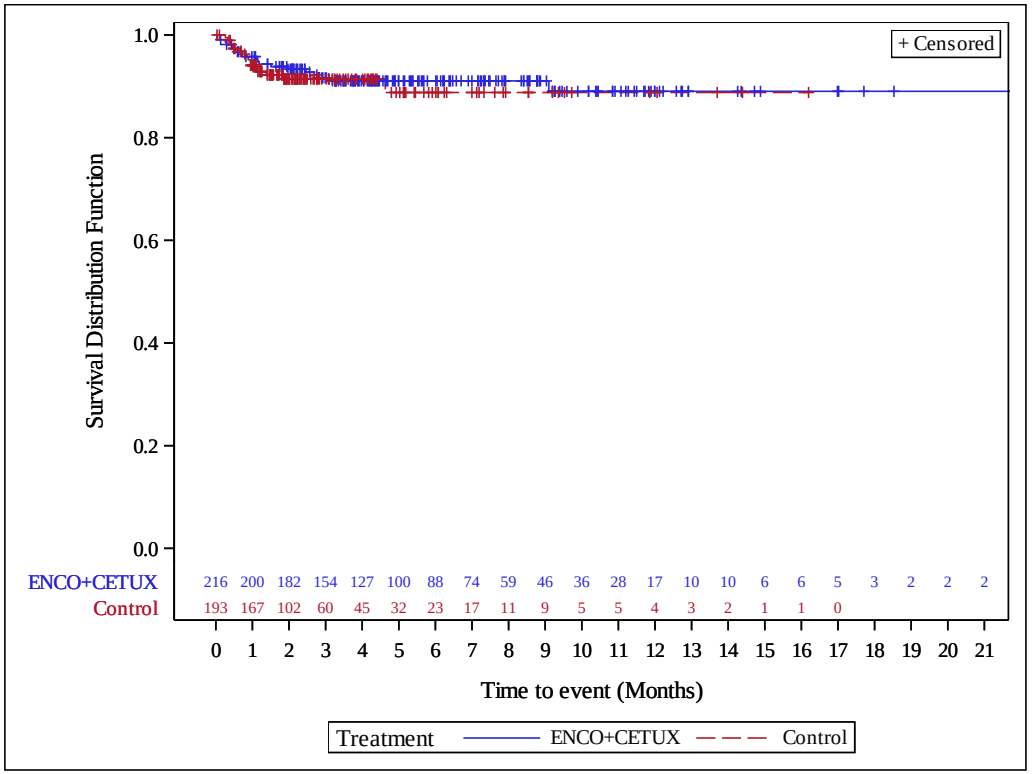
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	19/216 (8.8)		16/193 (8.3)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.86 (0.44, 1.68)	
log-rank p-Value		0.6527	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Liver Function Test Abnormalities
(Safety Set)



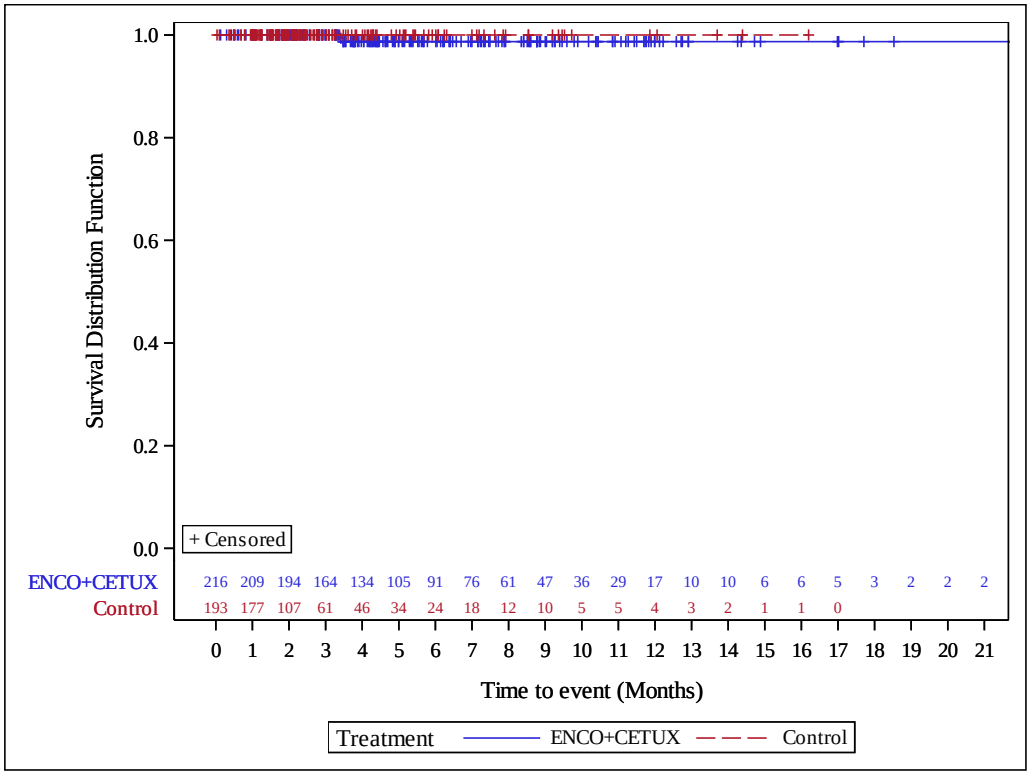
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Melanomas
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)	0/193 (0.0)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
log-rank p-Value	NE	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Melanomas
(Safety Set)



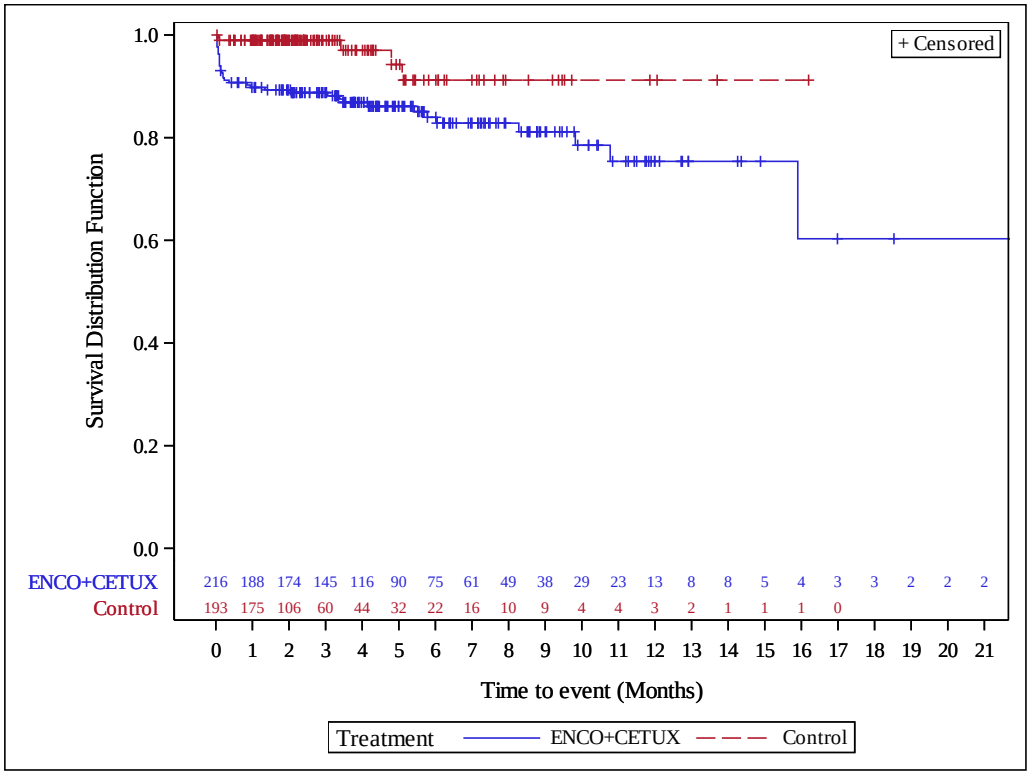
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Myopathy
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	35/216 (16.2)		5/193 (2.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.9, NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		4.75 (1.84, 12.26)	
log-rank p-Value		0.0004	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Myopathy
(Safety Set)



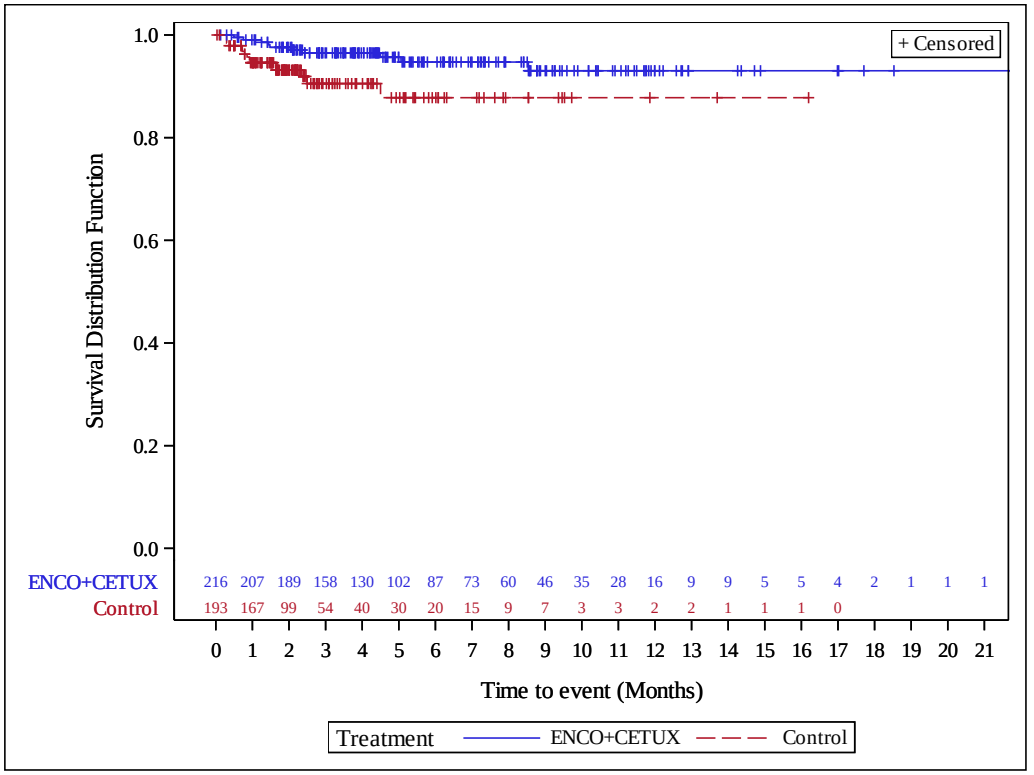
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)		15/193 (7.8)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.40 (0.17, 0.90)	
log-rank p-Value		0.0233	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(Safety Set)



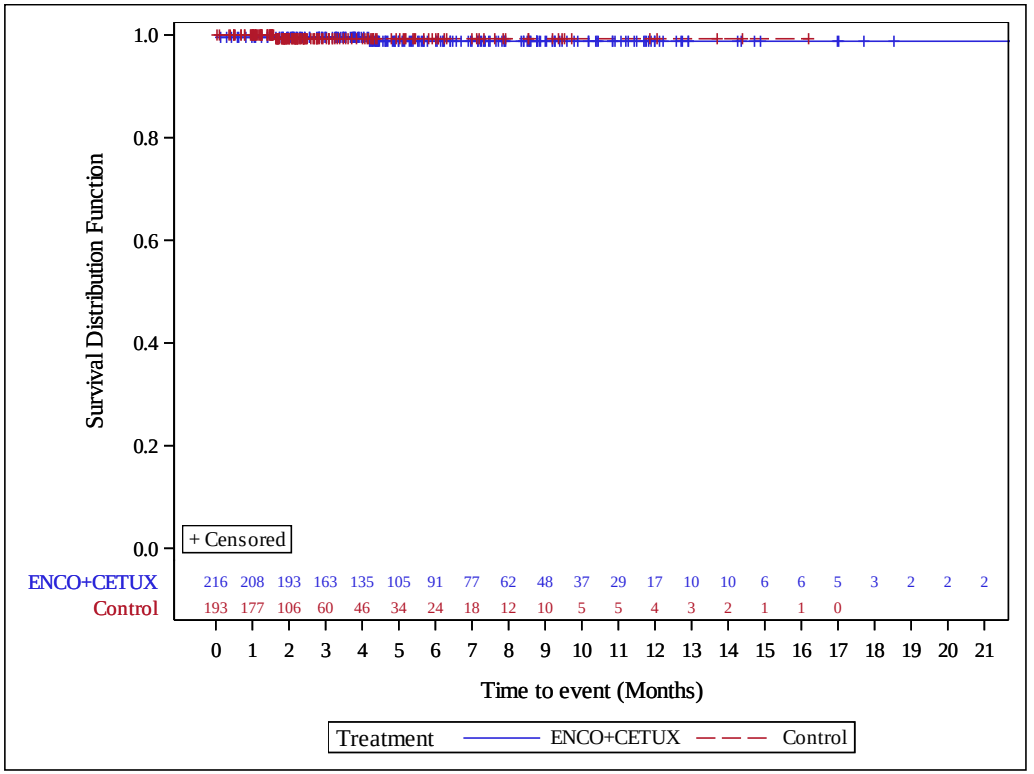
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Photosensitivity
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)		1/193 (0.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		1.20 (0.10, 13.80)	
log-rank p-Value		0.8861	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Photosensitivity
(Safety Set)



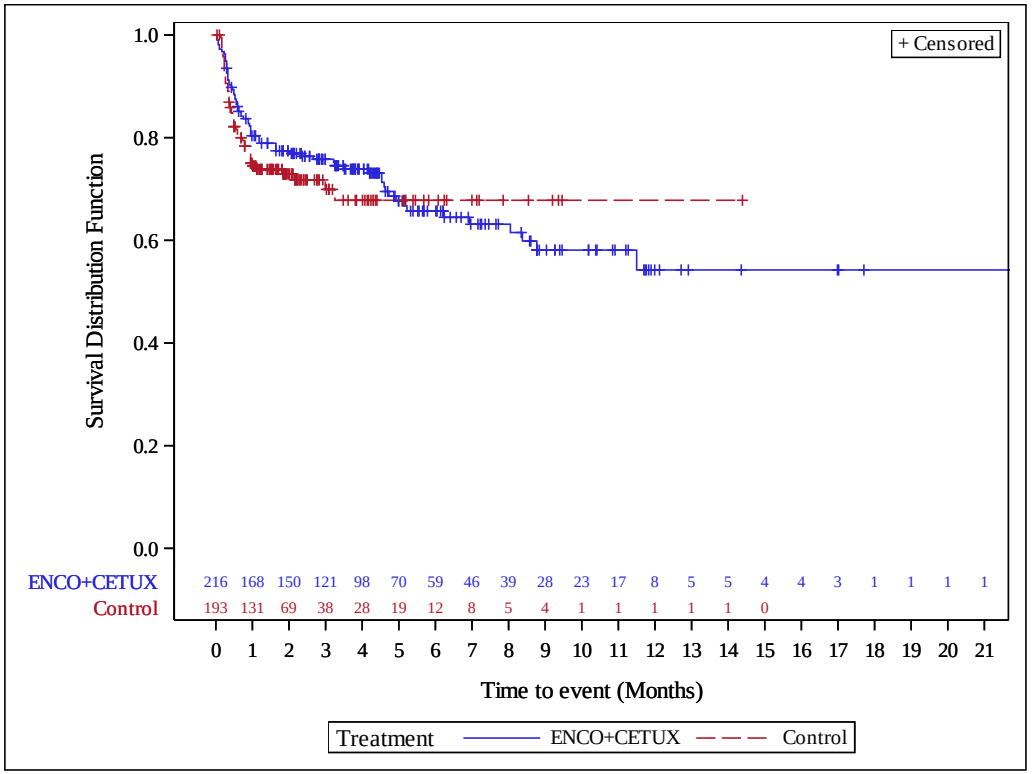
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Rash
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	69/216 (31.9)		53/193 (27.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (8.8, NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.87 (0.60, 1.26)	
log-rank p-Value		0.4631	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Rash
(Safety Set)



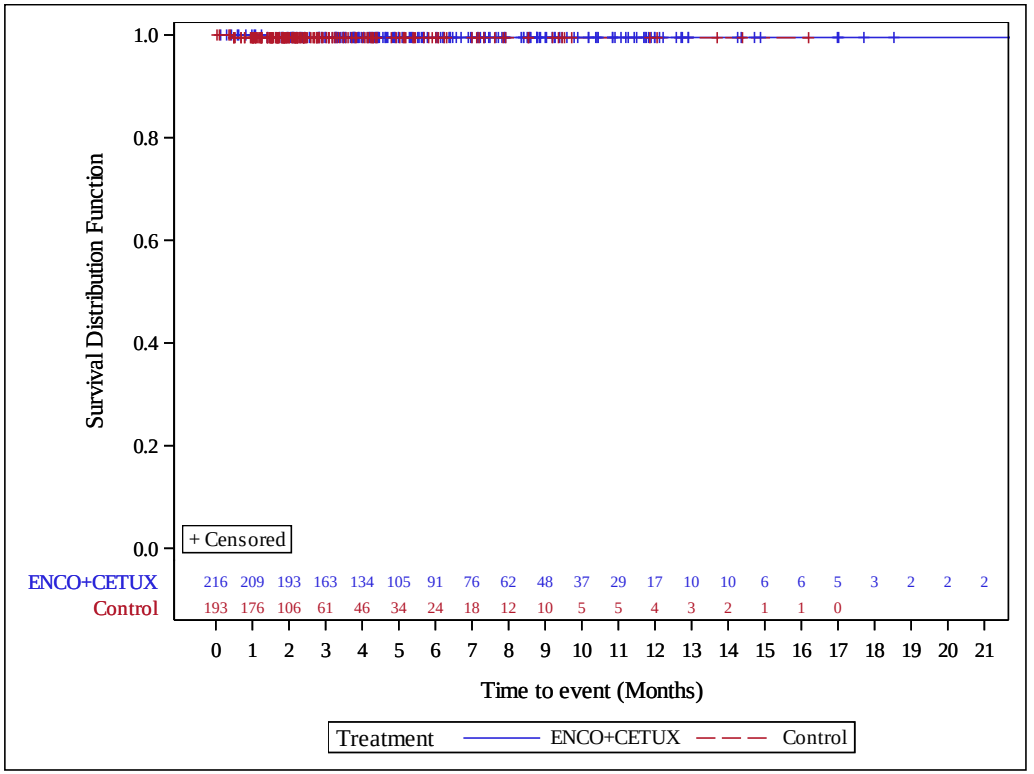
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)		1/193 (0.5)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)		0.81 (0.05, 13.01)	
log-rank p-Value		0.8827	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Severe Cutaneous Adverse Reactions
(Safety Set)



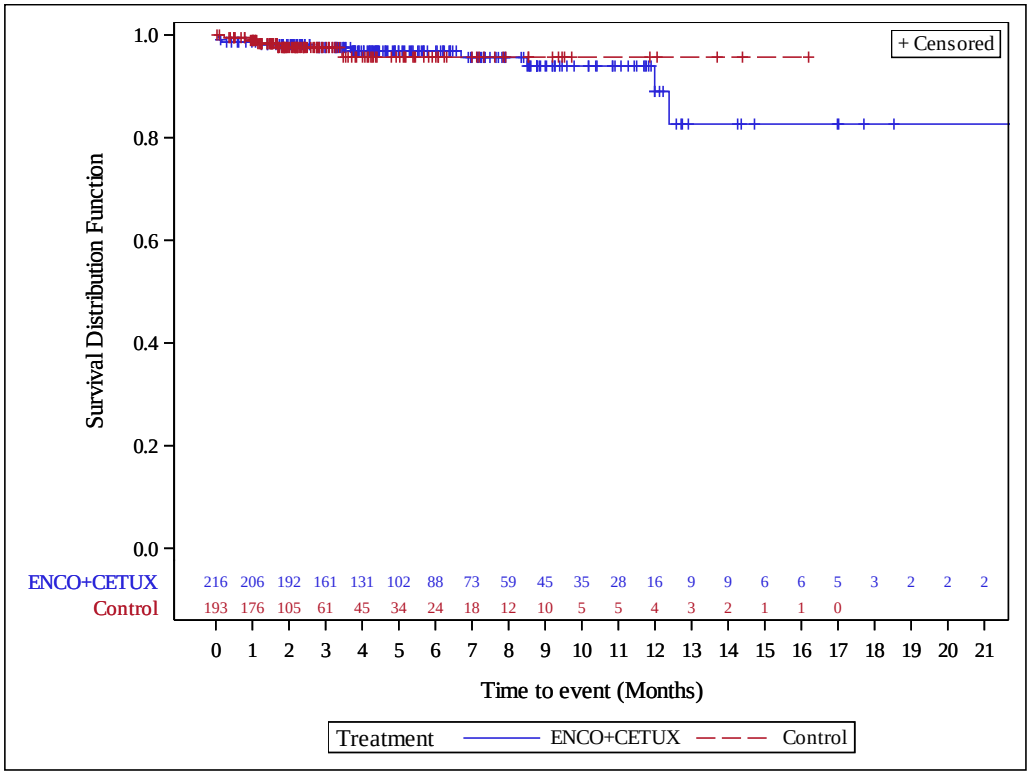
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Tachycardia
(Safety Set)

	ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	5/193 (2.6)
Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Hazard Ratio (95%-CI)	1.05 (0.35, 3.18)	
log-rank p-Value	0.9332	

Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE Grade <3) - Tachycardia
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Incidence n/N (%)	50/216 (23.1)	67/193 (34.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (12.0, NE)	NE (4.1, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.41 (0.28, 0.61)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia	Incidence n/N (%)	42/216 (19.4)	36/193 (18.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.74 (0.47, 1.17)	
	log-rank p-Value	0.1929	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	Incidence n/N (%)	3/216 (1.4)	36/193 (18.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.05 (0.01, 0.15)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Cardiac disorders	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (12.4, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.26 (0.59, 2.70)	
	log-rank p-Value	0.5510	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Eye disorders	Incidence n/N (%)	43/216 (19.9)		9/193 (4.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.6, NE)		NE (11.6, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		2.93 (1.41, 6.09)	
	log-rank p-Value		0.0025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Eye disorders - PT: Dry eye	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.55 (0.41, 5.88)	
	log-rank p-Value	0.5182	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Eye disorders - PT: Vision blurred	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	1/193 (0.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.6, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	6.74 (0.85, 53.38)	
	log-rank p-Value	0.0372	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders	Incidence n/N (%)	176/216 (81.5)		160/193 (82.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	0.7 (0.5, 1.1)		0.2 (0.1, 0.3)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.64 (0.51, 0.80)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal distension	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.02 (0.43, 2.43)	
	log-rank p-Value	0.9642	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain	Incidence n/N (%)	60/216 (27.8)	54/193 (28.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (10.9, NE)	7.4 (6.3, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.64 (0.44, 0.94)	
	log-rank p-Value	0.0205	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain upper	Incidence n/N (%)	22/216 (10.2)	15/193 (7.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.75 (0.38, 1.48)	
	log-rank p-Value	0.4038	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation	Incidence n/N (%)	39/216 (18.1)	39/193 (20.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	10.2 (10.2, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.63 (0.40, 1.00)	
	log-rank p-Value	0.0478	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Incidence n/N (%)	83/216 (38.4)	94/193 (48.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	10.3 (6.4, 18.8)	2.1 (1.1, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.45 (0.33, 0.62)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Intestinal obstruction	Incidence n/N (%)	14/216 (6.5)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	22.8 (22.8, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.96 (0.39, 2.37)	
	log-rank p-Value	0.9372	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	Incidence n/N (%)	82/216 (38.0)	84/193 (43.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	11.3 (6.2, NE)	4.7 (2.2, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.60 (0.44, 0.83)	
	log-rank p-Value	0.0016	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Stomatitis	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	45/193 (23.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (14.6, NE)	10.2 (7.3, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.16 (0.08, 0.30)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting	Incidence n/N (%)	59/216 (27.3)	61/193 (31.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (11.3, NE)	10.3 (5.6, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.58 (0.40, 0.84)	
	log-rank p-Value	0.0033	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions	Incidence n/N (%)	160/216 (74.1)	120/193 (62.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	0.9 (0.5, 1.4)	0.9 (0.6, 1.6)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.01 (0.79, 1.29)	
	log-rank p-Value	0.9308	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	Incidence n/N (%)	52/216 (24.1)	53/193 (27.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.0, NE)	NE (7.0, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.65 (0.44, 0.96)	
	log-rank p-Value	0.0283	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue	Incidence n/N (%)	72/216 (33.3)		54/193 (28.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (11.5, NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		1.02 (0.71, 1.47)	
	log-rank p-Value		0.9029	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Malaise	Incidence n/N (%)	6/216 (2.8)	11/193 (5.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.38 (0.14, 1.06)	
	log-rank p-Value	0.0551	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Oedema peripheral	Incidence n/N (%)	23/216 (10.6)		14/193 (7.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.87 (0.44, 1.74)	
	log-rank p-Value		0.7025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pain	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.65 (0.44, 6.18)	
	log-rank p-Value	0.4560	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia	Incidence n/N (%)	40/216 (18.5)	28/193 (14.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (13.8, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.94 (0.57, 1.53)	
	log-rank p-Value	0.7856	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Hepatobiliary disorders	Incidence n/N (%)	18/216 (8.3)	9/193 (4.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.14 (0.50, 2.59)	
	log-rank p-Value	0.7547	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations	Incidence n/N (%)	99/216 (45.8)	68/193 (35.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	5.6 (4.4, 7.0)	4.1 (3.4, 7.9)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.84 (0.61, 1.16)	
	log-rank p-Value	0.2958	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Conjunctivitis	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.00 (0.54, 7.37)	
	log-rank p-Value	0.2872	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Nasopharyngitis	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.04 (0.57, 7.30)	
	log-rank p-Value	0.2656	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Paronychia	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	19/193 (9.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.27 (0.13, 0.57)	
	log-rank p-Value	0.0003	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Upper respiratory tract infection	Incidence n/N (%)	8/216 (3.7)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (11.8, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.38 (0.14, 0.97)	
	log-rank p-Value	0.0369	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Urinary tract infection	Incidence n/N (%)	17/216 (7.9)	6/193 (3.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (17.5, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.52 (0.58, 3.95)	
	log-rank p-Value	0.3890	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Incidence n/N (%)	40/216 (18.5)	26/193 (13.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	21.0 (21.0, NE)	NE (11.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.96 (0.58, 1.61)	
	log-rank p-Value	0.8842	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction	Incidence n/N (%)	20/216 (9.3)	14/193 (7.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.23 (0.62, 2.43)	
	log-rank p-Value	0.5529	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations	Incidence n/N (%)	66/216 (30.6)	59/193 (30.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	21.7 (12.1, NE)	NE (5.4, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.75 (0.52, 1.08)	
	log-rank p-Value	0.1167	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Alanine aminotransferase increased	Incidence n/N (%)	14/216 (6.5)	14/193 (7.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.68 (0.32, 1.44)	
	log-rank p-Value	0.3054	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased	Incidence n/N (%)	6/216 (2.8)	14/193 (7.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.29 (0.11, 0.77)	
	log-rank p-Value	0.0082	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Blood alkaline phosphatase increased	Incidence n/N (%)	7/216 (3.2)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.44 (0.16, 1.17)	
	log-rank p-Value	0.0916	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Blood bilirubin increased	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.88 (0.35, 2.24)	
	log-rank p-Value	0.7924	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)		21/193 (10.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.04 (0.01, 0.28)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Weight decreased	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	12/193 (6.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.38 (0.69, 2.80)	
	log-rank p-Value	0.3615	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased	Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)	14/193 (7.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.06 (0.01, 0.43)	
	log-rank p-Value	0.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Incidence n/N (%)	101/216 (46.8)	91/193 (47.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	7.4 (3.7, NE)	2.8 (2.0, 5.3)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.79 (0.59, 1.06)	
	log-rank p-Value	0.1111	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Decreased appetite	Incidence n/N (%)	67/216 (31.0)	56/193 (29.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	15.0 (12.0, NE)	NE (5.0, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.81 (0.56, 1.16)	
	log-rank p-Value	0.2449	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	27/193 (14.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.31 (0.16, 0.61)	
	log-rank p-Value	0.0003	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypomagnesaemia	Incidence n/N (%)	25/216 (11.6)	19/193 (9.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.73 (0.40, 1.35)	
	log-rank p-Value	0.3134	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Incidence n/N (%)	122/216 (56.5)	45/193 (23.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	4.2 (2.8, 5.2)	NE (4.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.09 (1.48, 2.96)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia	Incidence n/N (%)	49/216 (22.7)		3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (13.5, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		10.16 (3.15, 32.79)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain	Incidence n/N (%)	28/216 (13.0)	27/193 (14.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (8.8, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.49 (0.28, 0.84)	
	log-rank p-Value	0.0090	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Musculoskeletal pain	Incidence n/N (%)	29/216 (13.4)	5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	3.43 (1.32, 8.96)	
	log-rank p-Value	0.0075	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Myalgia	Incidence n/N (%)	33/216 (15.3)	4/193 (2.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	5.97 (2.10, 16.98)	
	log-rank p-Value	0.0002	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity	Incidence n/N (%)	25/216 (11.6)	2/193 (1.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (13.8, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	6.99 (1.63, 29.88)	
	log-rank p-Value	0.0025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Incidence n/N (%)	64/216 (29.6)		5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (10.3, NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		9.03 (3.63, 22.50)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - PT: Melanocytic naevus	Incidence n/N (%)	34/216 (15.7)	0/193 (0.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
	log-rank p-Value	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - PT: Skin papilloma	Incidence n/N (%)	14/216 (6.5)	0/193 (0.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
	log-rank p-Value	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders	Incidence n/N (%)	106/216 (49.1)	45/193 (23.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	7.4 (2.6, NE)	9.9 (7.7, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.05 (1.44, 2.92)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dizziness	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)	16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	10.3 (10.0, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.61 (0.30, 1.25)	
	log-rank p-Value	0.1731	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dysgeusia	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.88 (0.34, 2.28)	
	log-rank p-Value	0.8011	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache	Incidence n/N (%)	43/216 (19.9)		5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		7.27 (2.87, 18.42)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Neuropathy peripheral	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.43 (0.48, 4.25)	
	log-rank p-Value	0.5187	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Restless legs syndrome	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	1/193 (0.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	7.02 (0.89, 55.23)	
	log-rank p-Value	0.0315	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Psychiatric disorders	Incidence n/N (%)	39/216 (18.1)	17/193 (8.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (10.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.55 (0.87, 2.78)	
	log-rank p-Value	0.1354	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Psychiatric disorders - PT: Anxiety	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.20 (0.40, 3.62)	
	log-rank p-Value	0.7442	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Psychiatric disorders - PT: Insomnia	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (10.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.24 (0.62, 2.49)	
	log-rank p-Value	0.5369	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Renal and urinary disorders	Incidence n/N (%)	42/216 (19.4)	17/193 (8.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.66 (0.94, 2.94)	
	log-rank p-Value	0.0797	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Incidence n/N (%)	17/216 (7.9)	4/193 (2.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (12.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.44 (0.81, 7.37)	
	log-rank p-Value	0.1022	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Incidence n/N (%)	82/216 (38.0)	52/193 (26.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	14.3 (6.1, NE)	6.7 (5.2, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.99 (0.70, 1.42)	
	log-rank p-Value	0.9660	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough	Incidence n/N (%)	20/216 (9.3)	11/193 (5.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.93 (0.44, 1.98)	
	log-rank p-Value	0.8462	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Dysphonia	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.82 (0.79, 10.14)	
	log-rank p-Value	0.0970	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Dyspnoea	Incidence n/N (%)	28/216 (13.0)	20/193 (10.4)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (9.5, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.86 (0.48, 1.56)	
	log-rank p-Value	0.6304	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Epistaxis	Incidence n/N (%)	15/216 (6.9)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (14.3, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.20 (0.50, 2.86)	
	log-rank p-Value	0.6872	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Pulmonary embolism	Incidence n/N (%)	3/216 (1.4)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.16 (0.04, 0.58)	
	log-rank p-Value	0.0018	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Incidence n/N (%)	164/216 (75.9)	141/193 (73.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	0.9 (0.7, 1.2)	0.5 (0.4, 0.6)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.71 (0.57, 0.90)	
	log-rank p-Value	0.0050	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Alopecia	Incidence n/N (%)	9/216 (4.2)		21/193 (10.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.20 (0.09, 0.44)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dermatitis acneiform	Incidence n/N (%)	65/216 (30.1)	77/193 (39.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (13.0, NE)	NE (2.8, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.56 (0.40, 0.78)	
	log-rank p-Value	0.0006	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dry skin	Incidence n/N (%)	28/216 (13.0)	16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.04 (0.56, 1.96)	
	log-rank p-Value	0.8895	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Erythema	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	4/193 (2.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.01 (0.64, 6.31)	
	log-rank p-Value	0.2213	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Hyperkeratosis	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	0/193 (0.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
	log-rank p-Value	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	15/193 (7.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.45 (0.20, 1.00)	
	log-rank p-Value	0.0439	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Pruritus	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (8.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.52 (0.71, 3.23)	
	log-rank p-Value	0.2742	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Pruritus generalised	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.80 (0.77, 10.17)	
	log-rank p-Value	0.1025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Rash	Incidence n/N (%)	32/216 (14.8)	28/193 (14.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	17.8 (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.77 (0.46, 1.30)	
	log-rank p-Value	0.3347	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Rash maculo-papular	Incidence n/N (%)	19/216 (8.8)	11/193 (5.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.18 (0.55, 2.53)	
	log-rank p-Value	0.6651	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin fissures	Incidence n/N (%)	9/216 (4.2)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.28 (0.12, 0.69)	
	log-rank p-Value	0.0032	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin hyperpigmentation	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)	2/193 (1.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	5.59 (1.28, 24.43)	
	log-rank p-Value	0.0100	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin lesion	Incidence n/N (%)	17/216 (7.9)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	3.16 (0.91, 10.95)	
	log-rank p-Value	0.0560	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Vascular disorders	Incidence n/N (%)	30/216 (13.9)	17/193 (8.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.29 (0.70, 2.35)	
	log-rank p-Value	0.4086	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders	ECOG PS							0.4998
	0	24/111 (21.6)	NE (12.0, NE)	26/ 95 (27.4)	NE (NE , NE)	0.43 (0.23, 0.78)	0.0043	
	1	26/105 (24.8)	NE (10.0, NE)	41/ 98 (41.8)	4.1 (1.5, NE)	0.40 (0.24, 0.66)	0.0003	
	Prior Use of Irinotecan							0.1808
	Yes	26/109 (23.9)	NE (10.4, NE)	29/ 97 (29.9)	NE (NE , NE)	0.54 (0.31, 0.94)	0.0266	
	No	24/107 (22.4)	NE (12.0, NE)	38/ 96 (39.6)	NE (2.8, NE)	0.32 (0.19, 0.55)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.1151
	US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	8/ 19 (42.1)	4.1 (0.7, 4.1)	0.18 (0.04, 0.71)	0.0060	
	EU-approved	47/188 (25.0)	NE (12.0, NE)	59/174 (33.9)	NE (NE , NE)	0.46 (0.31, 0.68)	<.0001	
	Region							0.2443
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	8/ 19 (42.1)	4.1 (0.7, 4.1)	0.23 (0.06, 0.79)	0.0107	
	Europe	33/140 (23.6)	NE (12.0, NE)	43/116 (37.1)	NE (2.5, NE)	0.38 (0.24, 0.62)	<.0001	
	Rest of World	13/ 47 (27.7)	NE (10.0, NE)	16/ 58 (27.6)	NE (2.8, NE)	0.64 (0.30, 1.39)	0.2562	
	Number of Prior Regimens							0.1206
	1	26/143 (18.2)	NE (NE , NE)	44/128 (34.4)	NE (4.1, NE)	0.32 (0.19, 0.53)	<.0001	
	2+	24/ 73 (32.9)	12.0 (9.1, NE)	23/ 65 (35.4)	NE (2.1, NE)	0.59 (0.32, 1.08)	0.0834	
	Race							0.1754
	Caucasian	39/181 (21.5)	NE (NE , NE)	55/148 (37.2)	NE (4.1, NE)	0.37 (0.24, 0.57)	<.0001	
	Non-Caucasian	9/ 28 (32.1)	NE (3.7, NE)	11/ 39 (28.2)	NE (2.1, NE)	0.69 (0.27, 1.75)	0.4281	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.7545
	<65 years	23/134 (17.2)	NE (NE , NE)	37/127 (29.1)	NE (NE , NE)	0.38 (0.22, 0.65)	0.0003	
	>=65 years	27/ 82 (32.9)	NE (7.6, NE)	30/ 66 (45.5)	2.8 (1.2, NE)	0.42 (0.24, 0.73)	0.0015	
	Gender							0.8559
	Male	23/112 (20.5)	NE (NE , NE)	28/ 82 (34.1)	NE (2.8, NE)	0.44 (0.25, 0.77)	0.0030	
	Female	27/104 (26.0)	12.0 (10.0, NE)	39/111 (35.1)	NE (2.3, NE)	0.40 (0.23, 0.68)	0.0005	
	Number of organs involved at baseline							0.7870
	<=2	27/114 (23.7)	NE (NE , NE)	36/104 (34.6)	NE (2.5, NE)	0.37 (0.22, 0.64)	0.0002	
	>=3	23/102 (22.5)	12.0 (10.0, NE)	31/ 89 (34.8)	NE (4.1, NE)	0.45 (0.26, 0.79)	0.0047	
	Baseline CEA							0.8257
	>ULN	37/151 (24.5)	NE (12.0, NE)	56/157 (35.7)	NE (2.5, NE)	0.44 (0.29, 0.68)	0.0002	
	<=ULN	13/ 65 (20.0)	NE (NE , NE)	11/ 36 (30.6)	NE (2.8, NE)	0.40 (0.17, 0.92)	0.0257	
	Baseline CRP							0.4488
	>ULN	21/ 77 (27.3)	NE (5.5, NE)	30/ 78 (38.5)	NE (1.4, NE)	0.53 (0.30, 0.94)	0.0287	
	<=ULN	29/137 (21.2)	NE (NE , NE)	34/111 (30.6)	NE (4.1, NE)	0.38 (0.22, 0.64)	0.0002	
	Removal status of primary tumor							0.9941
	Complete resection	28/122 (23.0)	NE (12.0, NE)	37/108 (34.3)	NE (2.8, NE)	0.43 (0.26, 0.72)	0.0010	
	No resection/Partial resection	22/ 94 (23.4)	NE (10.0, NE)	30/ 85 (35.3)	NE (2.5, NE)	0.39 (0.21, 0.69)	0.0010	
	Side of tumor							0.7119
	Left	14/ 80 (17.5)	NE (NE , NE)	17/ 62 (27.4)	NE (NE , NE)	0.47 (0.23, 0.98)	0.0384	
	Right	29/109 (26.6)	NE (10.4, NE)	40/102 (39.2)	NE (1.9, NE)	0.40 (0.24, 0.66)	0.0003	
	Both	3/ 11 (27.3)	NE (0.8, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.4, NE)	0.70 (0.16, 3.02)	0.6296	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Liver metastases 1							0.9152
	Yes	27/131 (20.6)	NE (10.0, NE)	35/114 (30.7)	NE (2.8, NE)	0.37 (0.21, 0.63)	0.0002	
	No	23/ 85 (27.1)	NE (12.0, NE)	32/ 79 (40.5)	NE (1.9, NE)	0.47 (0.27, 0.82)	0.0062	
	Liver metastases 2							0.9929
	No	23/ 85 (27.1)	NE (12.0, NE)	32/ 79 (40.5)	NE (1.9, NE)	0.47 (0.27, 0.82)	0.0062	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	25/121 (20.7)	NE (10.0, NE)	34/111 (30.6)	NE (2.8, NE)	0.38 (0.22, 0.66)	0.0004	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	7.6 (1.7, 7.6)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	ECOG PS							0.2247
	0	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	22/ 95 (23.2)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00, Inf)	<.0001	
	1	2/105 (1.9)	NE (NE , NE)	14/ 98 (14.3)	NE (NE , NE)	0.09 (0.02, 0.42)	0.0001	
	Prior Use of Irinotecan							0.4672
	Yes	2/109 (1.8)	NE (11.5, NE)	17/ 97 (17.5)	NE (NE , NE)	0.04 (0.00, 0.27)	<.0001	
	No	1/107 (0.9)	NE (NE , NE)	19/ 96 (19.8)	NE (NE , NE)	0.04 (0.00, 0.28)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.9886
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	3/188 (1.6)	NE (NE , NE)	33/174 (19.0)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.17)	<.0001	
	Region							0.7297
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	2/140 (1.4)	NE (NE , NE)	26/116 (22.4)	NE (NE , NE)	0.02 (0.00, 0.18)	<.0001	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	7/ 58 (12.1)	NE (NE , NE)	0.11 (0.01, 0.91)	0.0156	
	Number of Prior Regimens							0.2616
	1	1/143 (0.7)	NE (NE , NE)	24/128 (18.8)	NE (NE , NE)	0.03 (0.00, 0.22)	<.0001	
	2+	2/ 73 (2.7)	NE (11.5, NE)	12/ 65 (18.5)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.37)	<.0001	
	Race							0.9902
	Caucasian	2/181 (1.1)	NE (NE , NE)	32/148 (21.6)	NE (NE , NE)	0.04 (0.01, 0.16)	<.0001	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 39 (7.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.5188
	<65 years	2/134 (1.5)	NE (NE , NE)	20/127 (15.7)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.26)	<.0001	
	>=65 years	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	16/ 66 (24.2)	NE (NE , NE)	0.03 (0.00, 0.27)	<.0001	
	Gender							0.6875
	Male	1/112 (0.9)	NE (NE , NE)	14/ 82 (17.1)	NE (NE , NE)	0.04 (0.01, 0.33)	<.0001	
	Female	2/104 (1.9)	NE (NE , NE)	22/111 (19.8)	NE (NE , NE)	0.03 (0.00, 0.23)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.9852
	<=2	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	20/104 (19.2)	NE (NE , NE)	0.07 (0.02, 0.25)	<.0001	
	>=3	0/102 (0.0)	NE (NE , NE)	16/ 89 (18.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CEA							0.1092
	>ULN	1/151 (0.7)	NE (NE , NE)	32/157 (20.4)	NE (NE , NE)	0.02 (0.00, 0.17)	<.0001	
	<=ULN	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	4/ 36 (11.1)	NE (NE , NE)	0.11 (0.01, 0.95)	0.0151	
	Baseline CRP							0.9876
	>ULN	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)	13/ 78 (16.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	3/137 (2.2)	NE (NE , NE)	22/111 (19.8)	NE (NE , NE)	0.06 (0.02, 0.22)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.3183
	Complete resection	1/122 (0.8)	NE (NE , NE)	22/108 (20.4)	NE (NE , NE)	0.03 (0.00, 0.21)	<.0001	
	No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)	NE (11.5, NE)	14/ 85 (16.5)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.37)	<.0001	
	Side of tumor							0.9999
	Left	0/ 80 (0.0)	NE (NE , NE)	9/ 62 (14.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Right	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	22/102 (21.6)	NE (NE , NE)	0.03 (0.00, 0.22)	<.0001	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (1.4, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	Liver metastases 1							0.4615
	Yes	1/131 (0.8)	NE (NE , NE)	20/114 (17.5)	NE (NE , NE)	0.03 (0.00, 0.22)	<.0001	
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	16/ 79 (20.3)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.33)	<.0001	
	Liver metastases 2							0.7779
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	16/ 79 (20.3)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.33)	<.0001	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)	NE (NE , NE)	20/111 (18.0)	NE (NE , NE)	0.03 (0.00, 0.23)	<.0001	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders	ECOG PS							0.9379
	0	27/111 (24.3)	15.6 (11.4, NE)	5/ 95 (5.3)	NE (6.5, NE)	2.57 (0.97, 6.82)	0.0507	
	1	16/105 (15.2)	NE (NE , NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	3.32 (1.10, 9.98)	0.0236	
	Prior Use of Irinotecan							0.3854
	Yes	21/109 (19.3)	NE (11.4, NE)	6/ 97 (6.2)	11.6 (6.5, 11.6)	2.12 (0.84, 5.35)	0.1054	
	No	22/107 (20.6)	NE (15.6, NE)	3/ 96 (3.1)	NE (NE , NE)	4.53 (1.34, 15.34)	0.0081	
	Cetuximab Source							0.6186
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	1.85 (0.20, 17.20)	0.5834	
	EU-approved	39/188 (20.7)	15.6 (15.6, NE)	8/174 (4.6)	NE (11.6, NE)	3.08 (1.42, 6.67)	0.0028	
	Region							0.7895
	North America	5/ 29 (17.2)	NE (6.0, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	1.90 (0.21, 17.19)	0.5628	
	Europe	31/140 (22.1)	15.6 (11.4, NE)	7/116 (6.0)	11.6 (11.6, NE)	2.54 (1.10, 5.86)	0.0239	
	Rest of World	7/ 47 (14.9)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (5.9, NE)	5.85 (0.71, 48.34)	0.0644	
	Number of Prior Regimens							0.2263
	1	32/143 (22.4)	NE (15.6, NE)	5/128 (3.9)	NE (NE , NE)	4.26 (1.65, 11.04)	0.0012	
	2+	11/ 73 (15.1)	NE (11.4, NE)	4/ 65 (6.2)	11.6 (5.9, 11.6)	1.34 (0.41, 4.39)	0.6299	
	Race							0.3211
	Caucasian	39/181 (21.5)	NE (15.6, NE)	7/148 (4.7)	NE (NE , NE)	3.42 (1.52, 7.73)	0.0017	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (5.9, NE)	0.40 (0.02, 6.80)	0.5096	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.4936
	<65 years	26/134 (19.4)	NE (11.4, NE)	5/127 (3.9)	NE (NE , NE)	3.44 (1.30, 9.06)	0.0081	
	>=65 years	17/ 82 (20.7)	15.6 (10.6, NE)	4/ 66 (6.1)	11.6 (NE , NE)	2.17 (0.71, 6.67)	0.1671	
	Gender							0.3067
	Male	19/112 (17.0)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (6.5, NE)	1.95 (0.72, 5.33)	0.1842	
	Female	24/104 (23.1)	15.6 (11.4, NE)	4/111 (3.6)	NE (11.6, NE)	4.29 (1.47, 12.57)	0.0040	
	Number of organs involved at baseline							0.5304
	<=2	22/114 (19.3)	NE (15.6, NE)	5/104 (4.8)	NE (NE , NE)	2.45 (0.90, 6.63)	0.0703	
	>=3	21/102 (20.6)	NE (NE , NE)	4/ 89 (4.5)	11.6 (NE , NE)	3.66 (1.25, 10.75)	0.0114	
	Baseline CEA							0.0756
	>ULN	26/151 (17.2)	NE (NE , NE)	4/157 (2.5)	NE (11.6, NE)	4.81 (1.66, 13.95)	0.0015	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	15.6 (11.4, NE)	5/ 36 (13.9)	NE (5.9, NE)	1.31 (0.48, 3.62)	0.5971	
	Baseline CRP							0.1381
	>ULN	13/ 77 (16.9)	NE (6.7, NE)	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	11.32 (1.48, 86.79)	0.0033	
	<=ULN	29/137 (21.2)	NE (15.6, NE)	7/111 (6.3)	NE (11.6, NE)	2.09 (0.90, 4.86)	0.0813	
	Removal status of primary tumor							0.1817
	Complete resection	24/122 (19.7)	NE (NE , NE)	7/108 (6.5)	NE (11.6, NE)	2.06 (0.87, 4.87)	0.0938	
	No resection/Partial resection	19/ 94 (20.2)	15.6 (11.4, 15.6)	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	5.93 (1.36, 25.80)	0.0073	
	Side of tumor							0.9990
	Left	14/ 80 (17.5)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (6.5, NE)	2.54 (0.71, 9.02)	0.1363	
	Right	24/109 (22.0)	NE (11.4, NE)	6/102 (5.9)	NE (11.6, NE)	2.70 (1.09, 6.71)	0.0262	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (2.2, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders	Liver metastases 1							0.4659
	Yes	26/131 (19.8)	NE (NE , NE)	4/114 (3.5)	NE (6.5, NE)	4.49 (1.55, 12.97)	0.0025	
	No	17/ 85 (20.0)	15.6 (11.4, NE)	5/ 79 (6.3)	NE (11.6, NE)	1.86 (0.67, 5.13)	0.2244	
	Liver metastases 2							0.8699
	No	17/ 85 (20.0)	15.6 (11.4, NE)	5/ 79 (6.3)	NE (11.6, NE)	1.86 (0.67, 5.13)	0.2244	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	22/121 (18.2)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (6.5, NE)	3.74 (1.27, 10.99)	0.0103	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.5, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders - PT: Vision blurred	ECOG PS							
	0	6/111 (5.4)		0/ 95 (0.0)				
	1	4/105 (3.8)		1/ 98 (1.0)				
	Prior Use of Irinotecan							
	Yes	7/109 (6.4)		1/ 97 (1.0)				
	No	3/107 (2.8)		0/ 96 (0.0)				
	Cetuximab Source							
	US-licensed	3/ 28 (10.7)		0/ 19 (0.0)				
	EU-approved	7/188 (3.7)		1/174 (0.6)				
	Region							
	North America	3/ 29 (10.3)		0/ 19 (0.0)				
	Europe	7/140 (5.0)		1/116 (0.9)				
	Rest of World	0/ 47 (0.0)		0/ 58 (0.0)				
	Number of Prior Regimens							
	1	8/143 (5.6)		1/128 (0.8)				
	2+	2/ 73 (2.7)		0/ 65 (0.0)				
	Race							0.9996
	Caucasian	10/181 (5.5)	NE (15.6, NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	6.36 (0.80, 50.31)	0.0450	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							
	<65 years	6/134 (4.5)		1/127 (0.8)				
	>=65 years	4/ 82 (4.9)		0/ 66 (0.0)				
	Gender							
	Male	4/112 (3.6)		1/ 82 (1.2)				
	Female	6/104 (5.8)		0/111 (0.0)				
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	5/114 (4.4)		1/104 (1.0)				
	>=3	5/102 (4.9)		0/ 89 (0.0)				
	Baseline CEA							
	>ULN	7/151 (4.6)		0/157 (0.0)				
	<=ULN	3/ 65 (4.6)		1/ 36 (2.8)				
	Baseline CRP							
	>ULN	4/ 77 (5.2)		1/ 78 (1.3)				
	<=ULN	5/137 (3.6)		0/111 (0.0)				
	Removal status of primary tumor							
	Complete resection	4/122 (3.3)		1/108 (0.9)				
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)		0/ 85 (0.0)				
	Side of tumor							
	Left	3/ 80 (3.8)		1/ 62 (1.6)				
	Right	4/109 (3.7)		0/102 (0.0)				
	Both	1/ 11 (9.1)		0/ 19 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders - PT: Vision blurred	Liver metastases 1							
	Yes	8/131 (6.1)		1/114 (0.9)				
	No	2/ 85 (2.4)		0/ 79 (0.0)				
	Liver metastases 2							
	No	2/ 85 (2.4)		0/ 79 (0.0)				
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	7/121 (5.8)		1/111 (0.9)				
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)		0/ 2 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	ECOG PS							0.4947
	0	88/111 (79.3)	1.0 (0.4, 1.4)	74/ 95 (77.9)	0.3 (0.1, 0.8)	0.70 (0.51, 0.96)	0.0255	
	1	88/105 (83.8)	0.7 (0.4, 1.1)	86/ 98 (87.8)	0.2 (0.1, 0.2)	0.57 (0.42, 0.78)	0.0003	
	Prior Use of Irinotecan							0.2727
	Yes	89/109 (81.7)	0.7 (0.4, 1.2)	77/ 97 (79.4)	0.3 (0.1, 0.6)	0.73 (0.54, 1.00)	0.0492	
	No	87/107 (81.3)	1.0 (0.3, 1.2)	83/ 96 (86.5)	0.2 (0.1, 0.3)	0.57 (0.42, 0.77)	0.0003	
	Cetuximab Source							0.0911
	US-licensed	24/ 28 (85.7)	0.3 (0.1, 1.2)	14/ 19 (73.7)	0.3 (0.1, 1.9)	1.10 (0.57, 2.14)	0.7493	
	EU-approved	152/188 (80.9)	0.8 (0.6, 1.2)	146/174 (83.9)	0.2 (0.1, 0.3)	0.59 (0.47, 0.75)	<.0001	
	Region							0.1574
	North America	25/ 29 (86.2)	0.3 (0.1, 1.2)	14/ 19 (73.7)	0.3 (0.1, 1.9)	1.13 (0.59, 2.18)	0.6892	
	Europe	113/140 (80.7)	1.0 (0.6, 1.3)	101/116 (87.1)	0.2 (0.1, 0.4)	0.54 (0.41, 0.71)	<.0001	
	Rest of World	38/ 47 (80.9)	0.4 (0.2, 1.1)	45/ 58 (77.6)	0.2 (0.1, 0.3)	0.75 (0.49, 1.17)	0.2107	
	Number of Prior Regimens							0.6420
	1	113/143 (79.0)	0.8 (0.5, 1.2)	107/128 (83.6)	0.2 (0.1, 0.3)	0.63 (0.48, 0.82)	0.0006	
	2+	63/ 73 (86.3)	0.6 (0.3, 1.2)	53/ 65 (81.5)	0.2 (0.1, 0.5)	0.66 (0.45, 0.97)	0.0317	
	Race							0.3121
	Caucasian	149/181 (82.3)	0.7 (0.5, 1.1)	125/148 (84.5)	0.2 (0.1, 0.4)	0.66 (0.52, 0.84)	0.0007	
	Non-Caucasian	21/ 28 (75.0)	0.6 (0.2, 2.7)	32/ 39 (82.1)	0.2 (0.1, 0.2)	0.54 (0.31, 0.96)	0.0335	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.3500
	<65 years	104/134 (77.6)	1.0 (0.5, 1.3)	105/127 (82.7)	0.2 (0.1, 0.3)	0.60 (0.46, 0.80)	0.0003	
	>=65 years	72/ 82 (87.8)	0.6 (0.3, 1.0)	55/ 66 (83.3)	0.3 (0.1, 0.6)	0.71 (0.49, 1.01)	0.0588	
	Gender							0.3268
	Male	89/112 (79.5)	1.0 (0.5, 1.5)	72/ 82 (87.8)	0.2 (0.1, 0.4)	0.55 (0.40, 0.75)	0.0002	
	Female	87/104 (83.7)	0.6 (0.3, 1.0)	88/111 (79.3)	0.2 (0.1, 0.3)	0.76 (0.56, 1.02)	0.0666	
	Number of organs involved at baseline							0.5470
	<=2	90/114 (78.9)	0.8 (0.5, 1.5)	84/104 (80.8)	0.2 (0.1, 0.5)	0.62 (0.45, 0.84)	0.0018	
	>=3	86/102 (84.3)	0.7 (0.3, 1.1)	76/ 89 (85.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.66 (0.48, 0.91)	0.0104	
	Baseline CEA							0.8980
	>ULN	124/151 (82.1)	0.6 (0.4, 1.0)	131/157 (83.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.66 (0.51, 0.85)	0.0010	
	<=ULN	52/ 65 (80.0)	1.2 (0.5, 2.3)	29/ 36 (80.6)	0.2 (0.1, 0.7)	0.65 (0.41, 1.04)	0.0726	
	Baseline CRP							0.5575
	>ULN	64/ 77 (83.1)	1.1 (0.6, 1.3)	64/ 78 (82.1)	0.3 (0.1, 0.5)	0.61 (0.43, 0.87)	0.0064	
	<=ULN	110/137 (80.3)	0.6 (0.3, 1.1)	94/111 (84.7)	0.2 (0.1, 0.3)	0.63 (0.48, 0.84)	0.0014	
	Removal status of primary tumor							0.8310
	Complete resection	100/122 (82.0)	0.7 (0.3, 1.2)	87/108 (80.6)	0.2 (0.1, 0.4)	0.66 (0.49, 0.89)	0.0054	
	No resection/Partial resection	76/ 94 (80.9)	0.8 (0.5, 1.5)	73/ 85 (85.9)	0.2 (0.1, 0.4)	0.61 (0.44, 0.85)	0.0031	
	Side of tumor							0.8088
	Left	62/ 80 (77.5)	0.8 (0.4, 1.3)	50/ 62 (80.6)	0.2 (0.1, 0.5)	0.66 (0.46, 0.97)	0.0319	
	Right	91/109 (83.5)	0.6 (0.3, 1.1)	85/102 (83.3)	0.2 (0.1, 0.4)	0.67 (0.49, 0.91)	0.0080	
	Both	10/ 11 (90.9)	0.1 (0.1, 1.0)	17/ 19 (89.5)	0.1 (0.1, 0.4)	0.88 (0.39, 1.96)	0.7106	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	Liver metastases 1							0.6396
	Yes	108/131 (82.4)	0.7 (0.3, 1.1)	95/114 (83.3)	0.2 (0.2, 0.4)	0.65 (0.49, 0.87)	0.0029	
	No	68/ 85 (80.0)	1.0 (0.5, 1.7)	65/ 79 (82.3)	0.1 (0.1, 0.3)	0.62 (0.44, 0.87)	0.0067	
	Liver metastases 2							0.6212
	No	68/ 85 (80.0)	1.0 (0.5, 1.7)	65/ 79 (82.3)	0.1 (0.1, 0.3)	0.62 (0.44, 0.87)	0.0067	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	99/121 (81.8)	0.7 (0.3, 1.2)	92/111 (82.9)	0.2 (0.2, 0.4)	0.66 (0.49, 0.88)	0.0044	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	8/ 8 (100.0)	0.6 (0.0, 1.3)	2/ 2 (100.0)	0.1 (0.1, 0.1)	0.25 (0.03, 1.81)	0.1174	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain	ECOG PS							0.4021
	0	30/111 (27.0)	NE (10.1, NE)	21/ 95 (22.1)	7.4 (6.7, NE)	0.68 (0.38, 1.23)	0.1976	
	1	30/105 (28.6)	NE (6.0, NE)	33/ 98 (33.7)	6.3 (4.1, NE)	0.60 (0.37, 1.00)	0.0478	
	Prior Use of Irinotecan							0.8929
	Yes	29/109 (26.6)	NE (9.8, NE)	28/ 97 (28.9)	7.0 (4.1, NE)	0.58 (0.34, 0.99)	0.0454	
	No	31/107 (29.0)	NE (10.1, NE)	26/ 96 (27.1)	NE (4.3, NE)	0.71 (0.41, 1.21)	0.2084	
	Cetuximab Source							0.6921
	US-licensed	10/ 28 (35.7)	NE (3.3, NE)	6/ 19 (31.6)	4.1 (1.4, NE)	0.81 (0.29, 2.26)	0.6811	
	EU-approved	50/188 (26.6)	NE (10.9, NE)	48/174 (27.6)	7.4 (6.3, NE)	0.61 (0.40, 0.92)	0.0178	
	Region							0.7979
	North America	10/ 29 (34.5)	NE (3.3, NE)	6/ 19 (31.6)	4.1 (1.4, NE)	0.77 (0.28, 2.16)	0.6189	
	Europe	41/140 (29.3)	NE (10.1, NE)	34/116 (29.3)	7.0 (6.3, NE)	0.60 (0.37, 0.96)	0.0333	
	Rest of World	9/ 47 (19.1)	NE (NE , NE)	14/ 58 (24.1)	NE (3.4, NE)	0.57 (0.24, 1.35)	0.1949	
	Number of Prior Regimens							0.3745
	1	49/143 (34.3)	NE (10.0, NE)	41/128 (32.0)	7.4 (4.3, NE)	0.73 (0.48, 1.12)	0.1491	
	2+	11/ 73 (15.1)	NE (10.9, NE)	13/ 65 (20.0)	7.0 (6.3, NE)	0.38 (0.16, 0.91)	0.0251	
	Race							0.1859
	Caucasian	56/181 (30.9)	NE (10.1, NE)	42/148 (28.4)	7.4 (4.3, NE)	0.72 (0.48, 1.09)	0.1246	
	Non-Caucasian	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	10/ 39 (25.6)	NE (2.3, NE)	0.34 (0.10, 1.14)	0.0686	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.6605
	<65 years	37/134 (27.6)	NE (10.0, NE)	38/127 (29.9)	7.4 (6.3, NE)	0.61 (0.39, 0.98)	0.0383	
	>=65 years	23/ 82 (28.0)	NE (10.9, NE)	16/ 66 (24.2)	7.0 (4.2, NE)	0.68 (0.35, 1.34)	0.2658	
	Gender							0.3927
	Male	24/112 (21.4)	NE (11.5, NE)	22/ 82 (26.8)	7.4 (6.3, NE)	0.57 (0.31, 1.04)	0.0618	
	Female	36/104 (34.6)	10.9 (9.8, NE)	32/111 (28.8)	7.0 (4.3, NE)	0.71 (0.43, 1.17)	0.1791	
	Number of organs involved at baseline							0.1965
	<=2	31/114 (27.2)	NE (10.9, NE)	31/104 (29.8)	6.3 (4.2, NE)	0.54 (0.32, 0.91)	0.0183	
	>=3	29/102 (28.4)	11.5 (9.8, NE)	23/ 89 (25.8)	7.4 (6.7, NE)	0.78 (0.44, 1.37)	0.3838	
	Baseline CEA							0.7757
	>ULN	42/151 (27.8)	11.5 (10.0, NE)	44/157 (28.0)	6.7 (6.3, NE)	0.60 (0.38, 0.94)	0.0238	
	<=ULN	18/ 65 (27.7)	NE (NE , NE)	10/ 36 (27.8)	NE (3.0, NE)	0.78 (0.36, 1.69)	0.5235	
	Baseline CRP							0.6164
	>ULN	23/ 77 (29.9)	10.0 (5.1, NE)	24/ 78 (30.8)	NE (3.4, NE)	0.71 (0.40, 1.28)	0.2573	
	<=ULN	36/137 (26.3)	NE (11.5, NE)	29/111 (26.1)	7.4 (6.3, NE)	0.58 (0.35, 0.96)	0.0339	
	Removal status of primary tumor							0.0420
	Complete resection	34/122 (27.9)	NE (10.1, NE)	21/108 (19.4)	8.1 (6.3, NE)	0.89 (0.50, 1.57)	0.6833	
	No resection/Partial resection	26/ 94 (27.7)	NE (NE , NE)	33/ 85 (38.8)	6.7 (2.6, NE)	0.48 (0.29, 0.81)	0.0053	
	Side of tumor							0.6130
	Left	20/ 80 (25.0)	NE (NE , NE)	19/ 62 (30.6)	NE (4.3, NE)	0.60 (0.32, 1.14)	0.1187	
	Right	30/109 (27.5)	NE (10.1, NE)	28/102 (27.5)	7.0 (4.2, NE)	0.59 (0.34, 1.01)	0.0525	
	Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.6, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.7, NE)	1.21 (0.32, 4.54)	0.7749	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain	Liver metastases 1							0.7919
	Yes	37/131 (28.2)	NE (10.0, NE)	32/114 (28.1)	7.4 (4.1, NE)	0.61 (0.37, 1.00)	0.0498	
	No	23/ 85 (27.1)	NE (11.5, NE)	22/ 79 (27.8)	8.1 (6.3, NE)	0.65 (0.36, 1.20)	0.1639	
	Liver metastases 2							0.9349
	No	23/ 85 (27.1)	NE (11.5, NE)	22/ 79 (27.8)	8.1 (6.3, NE)	0.65 (0.36, 1.20)	0.1639	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	32/121 (26.4)	NE (10.0, NE)	30/111 (27.0)	7.4 (4.1, NE)	0.58 (0.34, 0.97)	0.0378	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	4/ 8 (50.0)	NE (0.7, NE)	1/ 2 (50.0)	NE (0.2, NE)	0.70 (0.08, 6.32)	0.7485	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation	ECOG PS							0.5572
	0	21/111 (18.9)	NE (NE , NE)	17/ 95 (17.9)	NE (7.0, NE)	0.70 (0.36, 1.36)	0.2877	
	1	18/105 (17.1)	NE (NE , NE)	22/ 98 (22.4)	10.2 (10.2, NE)	0.58 (0.31, 1.10)	0.0909	
	Prior Use of Irinotecan							0.5254
	Yes	20/109 (18.3)	NE (NE , NE)	23/ 97 (23.7)	10.2 (3.9, 10.2)	0.53 (0.28, 0.98)	0.0390	
	No	19/107 (17.8)	NE (NE , NE)	16/ 96 (16.7)	NE (NE , NE)	0.79 (0.40, 1.55)	0.4895	
	Cetuximab Source							0.7534
	US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	3.8 (3.8, NE)	0.85 (0.24, 3.09)	0.8103	
	EU-approved	33/188 (17.6)	NE (NE , NE)	35/174 (20.1)	10.2 (10.2, NE)	0.60 (0.37, 0.99)	0.0422	
	Region							0.0326
	North America	6/ 29 (20.7)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	3.8 (3.8, NE)	0.82 (0.23, 2.96)	0.7600	
	Europe	23/140 (16.4)	NE (NE , NE)	31/116 (26.7)	NE (7.0, NE)	0.44 (0.25, 0.76)	0.0027	
	Rest of World	10/ 47 (21.3)	NE (9.2, NE)	4/ 58 (6.9)	NE (10.2, NE)	2.00 (0.61, 6.58)	0.2440	
	Number of Prior Regimens							0.4029
	1	22/143 (15.4)	NE (NE , NE)	25/128 (19.5)	NE (NE , NE)	0.54 (0.30, 0.97)	0.0381	
	2+	17/ 73 (23.3)	NE (NE , NE)	14/ 65 (21.5)	10.2 (7.0, 10.2)	0.81 (0.39, 1.67)	0.5638	
	Race							0.8303
	Caucasian	34/181 (18.8)	NE (NE , NE)	32/148 (21.6)	NE (NE , NE)	0.65 (0.40, 1.07)	0.0882	
	Non-Caucasian	4/ 28 (14.3)	NE (9.2, NE)	5/ 39 (12.8)	10.2 (10.2, NE)	0.69 (0.18, 2.68)	0.5865	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.7352
	<65 years	24/134 (17.9)	NE (NE , NE)	25/127 (19.7)	10.2 (10.2, NE)	0.66 (0.37, 1.17)	0.1531	
	>=65 years	15/ 82 (18.3)	NE (NE , NE)	14/ 66 (21.2)	NE (7.0, NE)	0.60 (0.29, 1.28)	0.1817	
	Gender							0.1891
	Male	18/112 (16.1)	NE (NE , NE)	20/ 82 (24.4)	NE (3.9, NE)	0.49 (0.26, 0.94)	0.0291	
	Female	21/104 (20.2)	NE (NE , NE)	19/111 (17.1)	10.2 (10.2, NE)	0.80 (0.42, 1.53)	0.5010	
	Number of organs involved at baseline							0.0236
	<=2	16/114 (14.0)	NE (NE , NE)	24/104 (23.1)	10.2 (10.2, NE)	0.41 (0.22, 0.79)	0.0063	
	>=3	23/102 (22.5)	NE (9.8, NE)	15/ 89 (16.9)	NE (7.0, NE)	1.01 (0.52, 1.97)	0.9725	
	Baseline CEA							0.9903
	>ULN	28/151 (18.5)	NE (NE , NE)	32/157 (20.4)	NE (7.0, NE)	0.65 (0.38, 1.10)	0.1032	
	<=ULN	11/ 65 (16.9)	NE (NE , NE)	7/ 36 (19.4)	10.2 (10.2, NE)	0.65 (0.25, 1.71)	0.3850	
	Baseline CRP							0.1130
	>ULN	17/ 77 (22.1)	NE (7.4, NE)	15/ 78 (19.2)	NE (NE , NE)	0.95 (0.47, 1.92)	0.8893	
	<=ULN	21/137 (15.3)	NE (NE , NE)	24/111 (21.6)	10.2 (7.0, NE)	0.45 (0.24, 0.83)	0.0085	
	Removal status of primary tumor							0.4725
	Complete resection	22/122 (18.0)	NE (NE , NE)	18/108 (16.7)	NE (7.0, NE)	0.79 (0.41, 1.49)	0.4608	
	No resection/Partial resection	17/ 94 (18.1)	NE (NE , NE)	21/ 85 (24.7)	10.2 (3.9, 10.2)	0.51 (0.26, 0.98)	0.0385	
	Side of tumor							0.7929
	Left	15/ 80 (18.8)	NE (NE , NE)	12/ 62 (19.4)	NE (NE , NE)	0.80 (0.37, 1.73)	0.5738	
	Right	21/109 (19.3)	NE (NE , NE)	24/102 (23.5)	10.2 (7.0, NE)	0.53 (0.29, 0.97)	0.0371	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	1.76 (0.11, 28.19)	0.6844	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation	Liver metastases 1							0.6435
	Yes	26/131 (19.8)	NE (NE , NE)	23/114 (20.2)	NE (NE , NE)	0.66 (0.37, 1.18)	0.1552	
	No	13/ 85 (15.3)	NE (NE , NE)	16/ 79 (20.3)	10.2 (10.2, NE)	0.53 (0.25, 1.14)	0.1002	
	Liver metastases 2							0.7311
	No	13/ 85 (15.3)	NE (NE , NE)	16/ 79 (20.3)	10.2 (10.2, NE)	0.53 (0.25, 1.14)	0.1002	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	24/121 (19.8)	NE (NE , NE)	21/111 (18.9)	NE (3.8, NE)	0.70 (0.38, 1.29)	0.2484	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (0.6, NE)	1/ 2 (50.0)	NE (0.2, NE)	0.33 (0.03, 3.78)	0.3527	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	ECOG PS							0.4196
	0	44/111 (39.6)	11.4 (6.0, 18.8)	41/ 95 (43.2)	5.8 (1.2, NE)	0.51 (0.32, 0.80)	0.0030	
	1	39/105 (37.1)	7.4 (4.7, NE)	53/ 98 (54.1)	1.2 (0.5, NE)	0.40 (0.26, 0.62)	<.0001	
	Prior Use of Irinotecan							0.1273
	Yes	39/109 (35.8)	8.8 (6.0, NE)	39/ 97 (40.2)	NE (1.9, NE)	0.59 (0.37, 0.94)	0.0260	
	No	44/107 (41.1)	10.3 (5.6, 18.8)	55/ 96 (57.3)	1.1 (0.5, 5.8)	0.35 (0.23, 0.54)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.3857
	US-licensed	8/ 28 (28.6)	NE (4.9, NE)	10/ 19 (52.6)	1.9 (0.3, NE)	0.36 (0.14, 0.94)	0.0300	
	EU-approved	75/188 (39.9)	8.8 (5.7, 18.8)	84/174 (48.3)	2.9 (1.1, NE)	0.47 (0.34, 0.65)	<.0001	
	Region							0.3761
	North America	9/ 29 (31.0)	NE (4.9, NE)	10/ 19 (52.6)	1.9 (0.3, NE)	0.37 (0.14, 0.94)	0.0292	
	Europe	54/140 (38.6)	11.4 (6.4, 18.8)	62/116 (53.4)	1.7 (0.8, NE)	0.42 (0.29, 0.62)	<.0001	
	Rest of World	20/ 47 (42.6)	7.4 (3.7, NE)	22/ 58 (37.9)	NE (0.6, NE)	0.61 (0.32, 1.17)	0.1408	
	Number of Prior Regimens							0.1995
	1	53/143 (37.1)	14.6 (5.7, 18.8)	66/128 (51.6)	1.7 (0.6, NE)	0.40 (0.27, 0.59)	<.0001	
	2+	30/ 73 (41.1)	8.8 (4.7, NE)	28/ 65 (43.1)	2.9 (1.1, NE)	0.58 (0.33, 0.99)	0.0450	
	Race							0.9953
	Caucasian	71/181 (39.2)	8.8 (6.0, 18.8)	74/148 (50.0)	1.9 (1.1, NE)	0.46 (0.32, 0.64)	<.0001	
	Non-Caucasian	10/ 28 (35.7)	10.3 (3.8, NE)	17/ 39 (43.6)	NE (0.4, NE)	0.51 (0.22, 1.18)	0.1069	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.5301
	<65 years	49/134 (36.6)	NE (4.9, NE)	59/127 (46.5)	2.9 (1.1, NE)	0.53 (0.36, 0.78)	0.0011	
	>=65 years	34/ 82 (41.5)	8.0 (5.7, 14.6)	35/ 66 (53.0)	1.2 (0.6, NE)	0.35 (0.21, 0.58)	<.0001	
	Gender							0.9220
	Male	38/112 (33.9)	10.3 (6.4, NE)	38/ 82 (46.3)	NE (1.1, NE)	0.43 (0.27, 0.69)	0.0003	
	Female	45/104 (43.3)	8.0 (3.8, 18.8)	56/111 (50.5)	2.1 (0.6, NE)	0.49 (0.32, 0.74)	0.0006	
	Number of organs involved at baseline							0.3837
	<=2	43/114 (37.7)	10.3 (7.4, 18.8)	50/104 (48.1)	2.9 (0.8, NE)	0.39 (0.25, 0.61)	<.0001	
	>=3	40/102 (39.2)	7.4 (4.4, NE)	44/ 89 (49.4)	2.1 (0.6, NE)	0.52 (0.34, 0.81)	0.0035	
	Baseline CEA							0.8515
	>ULN	57/151 (37.7)	10.3 (5.7, 14.6)	76/157 (48.4)	2.1 (1.0, NE)	0.47 (0.33, 0.67)	<.0001	
	<=ULN	26/ 65 (40.0)	18.8 (4.9, 18.8)	18/ 36 (50.0)	5.8 (0.5, NE)	0.45 (0.24, 0.84)	0.0101	
	Baseline CRP							0.6717
	>ULN	21/ 77 (27.3)	7.4 (4.7, NE)	34/ 78 (43.6)	NE (1.1, NE)	0.38 (0.21, 0.66)	0.0005	
	<=ULN	61/137 (44.5)	8.8 (5.6, 18.8)	58/111 (52.3)	1.9 (0.6, NE)	0.48 (0.33, 0.70)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.4481
	Complete resection	52/122 (42.6)	8.0 (4.0, NE)	53/108 (49.1)	1.9 (0.7, NE)	0.50 (0.33, 0.74)	0.0006	
	No resection/Partial resection	31/ 94 (33.0)	18.8 (6.4, 18.8)	41/ 85 (48.2)	2.1 (1.0, NE)	0.40 (0.24, 0.64)	0.0001	
	Side of tumor							0.8456
	Left	27/ 80 (33.8)	NE (5.6, NE)	29/ 62 (46.8)	2.9 (0.6, NE)	0.46 (0.27, 0.79)	0.0044	
	Right	47/109 (43.1)	8.0 (4.9, 11.4)	51/102 (50.0)	1.9 (0.7, NE)	0.46 (0.30, 0.71)	0.0003	
	Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.3, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.4, NE)	0.65 (0.19, 2.21)	0.4914	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Liver metastases 1							0.5285
	Yes	47/131 (35.9)	8.8 (4.9, NE)	51/114 (44.7)	5.8 (1.1, NE)	0.49 (0.33, 0.75)	0.0007	
	No	36/ 85 (42.4)	10.3 (5.7, 18.8)	43/ 79 (54.4)	1.2 (0.3, NE)	0.42 (0.26, 0.66)	0.0002	
	Liver metastases 2							0.0615
	No	36/ 85 (42.4)	10.3 (5.7, 18.8)	43/ 79 (54.4)	1.2 (0.3, NE)	0.42 (0.26, 0.66)	0.0002	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	45/121 (37.2)	8.8 (4.7, NE)	48/111 (43.2)	5.8 (1.2, NE)	0.53 (0.35, 0.82)	0.0035	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (0.0, NE)	2/ 2 (100.0)	0.2 (0.1, 0.3)	0.11 (0.01, 1.21)	0.0289	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	ECOG PS							0.9184
	0	40/111 (36.0)	NE (6.5, NE)	36/ 95 (37.9)	5.1 (2.4, NE)	0.66 (0.41, 1.06)	0.0824	
	1	42/105 (40.0)	9.4 (4.7, NE)	48/ 98 (49.0)	4.3 (1.0, NE)	0.57 (0.38, 0.88)	0.0096	
	Prior Use of Irinotecan							0.3337
	Yes	37/109 (33.9)	NE (NE , NE)	44/ 97 (45.4)	4.7 (1.0, NE)	0.56 (0.36, 0.87)	0.0096	
	No	45/107 (42.1)	10.3 (5.7, NE)	40/ 96 (41.7)	NE (1.9, NE)	0.67 (0.43, 1.06)	0.0786	
	Cetuximab Source							0.4592
	US-licensed	11/ 28 (39.3)	NE (1.9, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.9, NE)	0.75 (0.30, 1.90)	0.5462	
	EU-approved	71/188 (37.8)	11.3 (6.5, NE)	76/174 (43.7)	4.7 (2.2, NE)	0.58 (0.41, 0.81)	0.0014	
	Region							0.8198
	North America	11/ 29 (37.9)	NE (1.9, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.9, NE)	0.72 (0.28, 1.82)	0.4830	
	Europe	52/140 (37.1)	11.4 (6.2, NE)	51/116 (44.0)	4.7 (2.2, NE)	0.58 (0.39, 0.87)	0.0072	
	Rest of World	19/ 47 (40.4)	9.4 (4.4, NE)	25/ 58 (43.1)	NE (0.3, NE)	0.62 (0.32, 1.17)	0.1323	
	Number of Prior Regimens							0.3211
	1	52/143 (36.4)	11.4 (6.2, NE)	58/128 (45.3)	4.7 (1.9, NE)	0.52 (0.35, 0.77)	0.0009	
	2+	30/ 73 (41.1)	11.3 (2.9, NE)	26/ 65 (40.0)	NE (1.0, NE)	0.83 (0.48, 1.43)	0.4922	
	Race							0.4668
	Caucasian	70/181 (38.7)	11.3 (6.1, NE)	63/148 (42.6)	4.7 (2.2, NE)	0.65 (0.46, 0.93)	0.0157	
	Non-Caucasian	11/ 28 (39.3)	10.3 (2.6, NE)	18/ 39 (46.2)	NE (0.2, NE)	0.56 (0.25, 1.24)	0.1501	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.8563
	<65 years	50/134 (37.3)	11.4 (6.2, NE)	56/127 (44.1)	4.7 (1.4, NE)	0.59 (0.40, 0.88)	0.0091	
	>=65 years	32/ 82 (39.0)	11.3 (5.7, NE)	28/ 66 (42.4)	5.6 (1.5, NE)	0.63 (0.37, 1.07)	0.0836	
	Gender							0.8460
	Male	35/112 (31.3)	NE (9.4, NE)	30/ 82 (36.6)	NE (4.7, NE)	0.58 (0.35, 0.97)	0.0368	
	Female	47/104 (45.2)	6.5 (3.3, NE)	54/111 (48.6)	4.3 (1.1, 5.6)	0.66 (0.44, 0.99)	0.0393	
	Number of organs involved at baseline							0.4595
	<=2	44/114 (38.6)	11.4 (6.5, NE)	47/104 (45.2)	5.6 (1.0, NE)	0.56 (0.36, 0.86)	0.0074	
	>=3	38/102 (37.3)	11.3 (5.7, NE)	37/ 89 (41.6)	4.7 (2.4, NE)	0.66 (0.42, 1.06)	0.0812	
	Baseline CEA							0.4857
	>ULN	60/151 (39.7)	10.3 (5.7, NE)	67/157 (42.7)	5.1 (1.9, NE)	0.63 (0.44, 0.91)	0.0128	
	<=ULN	22/ 65 (33.8)	NE (6.1, NE)	17/ 36 (47.2)	4.7 (1.1, NE)	0.54 (0.29, 1.04)	0.0571	
	Baseline CRP							0.2526
	>ULN	25/ 77 (32.5)	9.4 (4.4, 9.4)	27/ 78 (34.6)	5.6 (4.3, NE)	0.72 (0.42, 1.26)	0.2534	
	<=ULN	56/137 (40.9)	11.4 (6.2, NE)	55/111 (49.5)	2.4 (0.7, NE)	0.55 (0.37, 0.82)	0.0023	
	Removal status of primary tumor							0.6545
	Complete resection	52/122 (42.6)	10.3 (5.6, NE)	53/108 (49.1)	5.1 (0.7, NE)	0.56 (0.37, 0.84)	0.0044	
	No resection/Partial resection	30/ 94 (31.9)	NE (9.4, NE)	31/ 85 (36.5)	NE (4.3, NE)	0.67 (0.40, 1.11)	0.1167	
	Side of tumor							0.8123
	Left	28/ 80 (35.0)	NE (6.2, NE)	26/ 62 (41.9)	NE (1.0, NE)	0.63 (0.36, 1.09)	0.0941	
	Right	45/109 (41.3)	10.3 (5.6, NE)	44/102 (43.1)	4.7 (2.2, NE)	0.66 (0.42, 1.01)	0.0544	
	Both	5/ 11 (45.5)	NE (0.1, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.1, NE)	1.01 (0.33, 3.13)	0.9982	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	Liver metastases 1							0.0528
	Yes	52/131 (39.7)	NE (4.7, NE)	43/114 (37.7)	NE (4.3, NE)	0.81 (0.53, 1.22)	0.3134	
	No	30/ 85 (35.3)	11.4 (9.4, NE)	41/ 79 (51.9)	2.2 (1.0, 5.6)	0.39 (0.24, 0.65)	0.0002	
	Liver metastases 2							0.1744
	No	30/ 85 (35.3)	11.4 (9.4, NE)	41/ 79 (51.9)	2.2 (1.0, 5.6)	0.39 (0.24, 0.65)	0.0002	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	46/121 (38.0)	NE (5.4, NE)	41/111 (36.9)	NE (4.3, NE)	0.78 (0.51, 1.21)	0.2740	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	5/ 8 (62.5)	2.6 (0.0, NE)	1/ 2 (50.0)	NE (0.3, NE)	0.83 (0.09, 7.47)	0.8644	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Stomatitis	ECOG PS							0.8103
	0	7/111 (6.3)	NE (14.6, NE)	23/ 95 (24.2)	10.2 (10.2, NE)	0.14 (0.06, 0.36)	<.0001	
	1	6/105 (5.7)	NE (NE , NE)	22/ 98 (22.4)	NE (7.0, NE)	0.18 (0.07, 0.46)	<.0001	
	Prior Use of Irinotecan							0.2316
	Yes	8/109 (7.3)	NE (NE , NE)	21/ 97 (21.6)	NE (7.0, NE)	0.25 (0.11, 0.56)	0.0004	
	No	5/107 (4.7)	NE (14.6, NE)	24/ 96 (25.0)	10.2 (NE , NE)	0.09 (0.03, 0.28)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.9843
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	13/188 (6.9)	NE (14.6, NE)	43/174 (24.7)	10.2 (7.3, NE)	0.17 (0.09, 0.33)	<.0001	
	Region							0.9597
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (7.2, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.0818	
	Europe	8/140 (5.7)	NE (14.6, NE)	25/116 (21.6)	NE (7.0, NE)	0.17 (0.07, 0.40)	<.0001	
	Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	18/ 58 (31.0)	7.3 (2.6, 10.2)	0.17 (0.06, 0.54)	0.0008	
	Number of Prior Regimens							0.8171
	1	10/143 (7.0)	NE (14.6, NE)	35/128 (27.3)	10.2 (7.0, 10.2)	0.16 (0.07, 0.33)	<.0001	
	2+	3/ 73 (4.1)	NE (NE , NE)	10/ 65 (15.4)	NE (7.3, NE)	0.17 (0.04, 0.64)	0.0038	
	Race							0.6616
	Caucasian	11/181 (6.1)	NE (14.6, NE)	31/148 (20.9)	NE (7.0, NE)	0.19 (0.09, 0.39)	<.0001	
	Non-Caucasian	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	14/ 39 (35.9)	7.3 (2.6, 10.2)	0.13 (0.03, 0.57)	0.0020	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.4303
	<65 years	10/134 (7.5)	NE (NE , NE)	32/127 (25.2)	10.2 (7.3, 10.2)	0.19 (0.09, 0.41)	<.0001	
	>=65 years	3/ 82 (3.7)	NE (14.6, NE)	13/ 66 (19.7)	NE (7.0, NE)	0.09 (0.02, 0.40)	0.0001	
	Gender							0.9465
	Male	5/112 (4.5)	NE (14.6, NE)	14/ 82 (17.1)	NE (NE , NE)	0.15 (0.05, 0.45)	0.0001	
	Female	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)	31/111 (27.9)	7.3 (7.0, NE)	0.18 (0.08, 0.41)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.5233
	<=2	7/114 (6.1)	NE (14.6, NE)	26/104 (25.0)	10.2 (7.0, 10.2)	0.11 (0.04, 0.28)	<.0001	
	>=3	6/102 (5.9)	NE (NE , NE)	19/ 89 (21.3)	NE (NE , NE)	0.23 (0.09, 0.57)	0.0006	
	Baseline CEA							0.1524
	>ULN	11/151 (7.3)	NE (14.6, NE)	35/157 (22.3)	NE (7.0, NE)	0.21 (0.10, 0.44)	<.0001	
	<=ULN	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	10/ 36 (27.8)	10.2 (7.3, 10.2)	0.06 (0.01, 0.30)	<.0001	
	Baseline CRP							0.3672
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	16/ 78 (20.5)	NE (7.0, NE)	0.25 (0.09, 0.69)	0.0038	
	<=ULN	8/137 (5.8)	NE (14.6, NE)	27/111 (24.3)	10.2 (7.3, NE)	0.13 (0.05, 0.31)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.6506
	Complete resection	7/122 (5.7)	NE (14.6, NE)	26/108 (24.1)	10.2 (7.0, NE)	0.13 (0.05, 0.32)	<.0001	
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)	19/ 85 (22.4)	NE (7.3, NE)	0.21 (0.08, 0.54)	0.0004	
	Side of tumor							0.9649
	Left	5/ 80 (6.3)	NE (NE , NE)	13/ 62 (21.0)	NE (2.6, NE)	0.22 (0.08, 0.62)	0.0018	
	Right	6/109 (5.5)	NE (14.6, NE)	22/102 (21.6)	10.2 (7.0, NE)	0.13 (0.05, 0.36)	<.0001	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.8, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Stomatitis	Liver metastases 1							0.8626
	Yes	8/131 (6.1)	NE (NE , NE)	26/114 (22.8)	NE (NE , NE)	0.20 (0.09, 0.45)	<.0001	
	No	5/ 85 (5.9)	NE (14.6, NE)	19/ 79 (24.1)	10.2 (7.0, NE)	0.11 (0.04, 0.34)	<.0001	
	Liver metastases 2							0.9752
	No	5/ 85 (5.9)	NE (14.6, NE)	19/ 79 (24.1)	10.2 (7.0, NE)	0.11 (0.04, 0.34)	<.0001	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	8/121 (6.6)	NE (NE , NE)	26/111 (23.4)	NE (NE , NE)	0.21 (0.09, 0.48)	<.0001	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting	ECOG PS							0.3377
	0	26/111 (23.4)	NE (11.3, NE)	28/ 95 (29.5)	8.5 (8.5, 10.3)	0.43 (0.24, 0.77)	0.0034	
	1	33/105 (31.4)	NE (7.8, NE)	33/ 98 (33.7)	NE (4.2, NE)	0.72 (0.44, 1.17)	0.1799	
	Prior Use of Irinotecan							0.2121
	Yes	27/109 (24.8)	NE (NE , NE)	35/ 97 (36.1)	8.5 (2.8, NE)	0.51 (0.31, 0.86)	0.0091	
	No	32/107 (29.9)	11.4 (10.3, NE)	26/ 96 (27.1)	10.3 (10.3, NE)	0.68 (0.40, 1.17)	0.1574	
	Cetuximab Source							0.2206
	US-licensed	9/ 28 (32.1)	NE (1.2, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.9, NE)	1.17 (0.39, 3.53)	0.7888	
	EU-approved	50/188 (26.6)	NE (11.3, NE)	56/174 (32.2)	10.3 (5.6, NE)	0.53 (0.35, 0.78)	0.0013	
	Region							0.4377
	North America	9/ 29 (31.0)	NE (5.8, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.9, NE)	1.12 (0.37, 3.38)	0.8490	
	Europe	41/140 (29.3)	NE (11.3, NE)	41/116 (35.3)	8.5 (3.2, 10.3)	0.53 (0.33, 0.83)	0.0047	
	Rest of World	9/ 47 (19.1)	NE (10.3, NE)	15/ 58 (25.9)	NE (NE , NE)	0.50 (0.21, 1.18)	0.1090	
	Number of Prior Regimens							0.6980
	1	39/143 (27.3)	NE (10.3, NE)	39/128 (30.5)	10.3 (5.6, NE)	0.60 (0.38, 0.95)	0.0265	
	2+	20/ 73 (27.4)	NE (8.3, NE)	22/ 65 (33.8)	8.5 (2.6, 8.5)	0.54 (0.28, 1.01)	0.0504	
	Race							0.4708
	Caucasian	52/181 (28.7)	NE (11.3, NE)	47/148 (31.8)	10.3 (4.2, NE)	0.62 (0.41, 0.94)	0.0218	
	Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	10.3 (10.3, NE)	13/ 39 (33.3)	NE (1.2, NE)	0.48 (0.18, 1.28)	0.1312	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9917
	<65 years	32/134 (23.9)	NE (10.3, NE)	36/127 (28.3)	10.3 (10.3, NE)	0.56 (0.34, 0.92)	0.0203	
	>=65 years	27/ 82 (32.9)	NE (8.3, NE)	25/ 66 (37.9)	5.6 (2.7, NE)	0.59 (0.33, 1.04)	0.0623	
	Gender							0.2336
	Male	21/112 (18.8)	NE (11.4, NE)	23/ 82 (28.0)	NE (4.2, NE)	0.44 (0.24, 0.82)	0.0083	
	Female	38/104 (36.5)	NE (6.2, NE)	38/111 (34.2)	8.5 (2.9, 10.3)	0.71 (0.45, 1.14)	0.1499	
	Number of organs involved at baseline							0.2956
	<=2	32/114 (28.1)	NE (11.4, NE)	36/104 (34.6)	10.3 (4.2, NE)	0.53 (0.32, 0.87)	0.0104	
	>=3	27/102 (26.5)	11.3 (7.8, NE)	25/ 89 (28.1)	8.5 (8.5, NE)	0.66 (0.38, 1.15)	0.1387	
	Baseline CEA							0.9923
	>ULN	42/151 (27.8)	11.4 (10.3, NE)	51/157 (32.5)	8.5 (4.2, NE)	0.58 (0.38, 0.89)	0.0117	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	NE (7.8, NE)	10/ 36 (27.8)	NE (2.7, NE)	0.66 (0.30, 1.46)	0.2996	
	Baseline CRP							0.4223
	>ULN	16/ 77 (20.8)	NE (7.4, NE)	26/ 78 (33.3)	5.6 (2.9, NE)	0.45 (0.24, 0.84)	0.0108	
	<=ULN	42/137 (30.7)	NE (11.3, NE)	33/111 (29.7)	10.3 (8.5, NE)	0.67 (0.42, 1.08)	0.0942	
	Removal status of primary tumor							0.8423
	Complete resection	36/122 (29.5)	NE (10.3, NE)	36/108 (33.3)	8.5 (4.2, NE)	0.56 (0.34, 0.90)	0.0157	
	No resection/Partial resection	23/ 94 (24.5)	NE (7.8, NE)	25/ 85 (29.4)	10.3 (3.2, 10.3)	0.61 (0.34, 1.08)	0.0868	
	Side of tumor							0.9105
	Left	19/ 80 (23.8)	NE (NE , NE)	15/ 62 (24.2)	NE (NE , NE)	0.72 (0.36, 1.44)	0.3503	
	Right	33/109 (30.3)	NE (10.3, NE)	33/102 (32.4)	8.5 (4.2, 10.3)	0.61 (0.37, 1.02)	0.0531	
	Both	4/ 11 (36.4)	8.3 (0.5, NE)	9/ 19 (47.4)	1.8 (0.8, NE)	0.40 (0.11, 1.49)	0.1549	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting	Liver metastases 1							0.7002
	Yes	32/131 (24.4)	NE (7.8, NE)	34/114 (29.8)	NE (2.9, NE)	0.49 (0.29, 0.82)	0.0056	
	No	27/ 85 (31.8)	NE (11.3, NE)	27/ 79 (34.2)	10.3 (5.6, NE)	0.66 (0.38, 1.15)	0.1372	
	Liver metastases 2							0.9060
	No	27/ 85 (31.8)	NE (11.3, NE)	27/ 79 (34.2)	10.3 (5.6, NE)	0.66 (0.38, 1.15)	0.1372	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	29/121 (24.0)	NE (7.8, NE)	33/111 (29.7)	NE (2.9, NE)	0.48 (0.28, 0.81)	0.0056	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.5, NE)	1/ 2 (50.0)	NE (0.1, NE)	0.61 (0.06, 6.10)	0.6737	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	ECOG PS							0.6205
	0	27/111 (24.3)	NE (15.0, NE)	28/ 95 (29.5)	NE (7.0, NE)	0.63 (0.36, 1.08)	0.0872	
	1	25/105 (23.8)	NE (NE , NE)	25/ 98 (25.5)	NE (4.7, NE)	0.66 (0.37, 1.16)	0.1479	
	Prior Use of Irinotecan							0.7365
	Yes	26/109 (23.9)	NE (NE , NE)	26/ 97 (26.8)	NE (4.7, NE)	0.73 (0.42, 1.26)	0.2517	
	No	26/107 (24.3)	NE (15.0, NE)	27/ 96 (28.1)	NE (7.0, NE)	0.56 (0.32, 0.99)	0.0433	
	Cetuximab Source							0.9835
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	52/188 (27.7)	NE (15.0, NE)	52/174 (29.9)	NE (7.0, NE)	0.69 (0.46, 1.02)	0.0598	
	Region							0.9878
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.64 (0.04, 10.20)	0.7484	
	Europe	47/140 (33.6)	15.0 (7.3, NE)	46/116 (39.7)	7.0 (2.6, NE)	0.62 (0.41, 0.93)	0.0216	
	Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	6/ 58 (10.3)	NE (4.7, NE)	0.51 (0.14, 1.89)	0.3038	
	Number of Prior Regimens							0.4828
	1	33/143 (23.1)	NE (15.0, NE)	36/128 (28.1)	NE (7.0, NE)	0.55 (0.34, 0.89)	0.0141	
	2+	19/ 73 (26.0)	NE (NE , NE)	17/ 65 (26.2)	NE (4.7, NE)	0.88 (0.46, 1.71)	0.7165	
	Race							0.2865
	Caucasian	48/181 (26.5)	NE (15.0, NE)	48/148 (32.4)	NE (7.0, NE)	0.61 (0.40, 0.92)	0.0162	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	5/ 39 (12.8)	NE (4.7, NE)	0.13 (0.01, 1.21)	0.0426	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.8470
	<65 years	25/134 (18.7)	NE (NE , NE)	28/127 (22.0)	NE (NE , NE)	0.67 (0.39, 1.17)	0.1573	
	>=65 years	27/ 82 (32.9)	15.0 (7.0, NE)	25/ 66 (37.9)	7.0 (2.3, NE)	0.55 (0.31, 0.98)	0.0395	
	Gender							0.2978
	Male	30/112 (26.8)	NE (15.0, NE)	22/ 82 (26.8)	NE (NE , NE)	0.82 (0.47, 1.44)	0.4957	
	Female	22/104 (21.2)	NE (NE , NE)	31/111 (27.9)	7.0 (4.7, NE)	0.49 (0.28, 0.87)	0.0129	
	Number of organs involved at baseline							0.4094
	<=2	26/114 (22.8)	NE (15.0, NE)	29/104 (27.9)	NE (2.9, NE)	0.57 (0.33, 0.99)	0.0422	
	>=3	26/102 (25.5)	NE (NE , NE)	24/ 89 (27.0)	NE (7.0, NE)	0.75 (0.43, 1.32)	0.3234	
	Baseline CEA							0.1964
	>ULN	35/151 (23.2)	15.0 (15.0, NE)	46/157 (29.3)	NE (7.0, NE)	0.55 (0.35, 0.87)	0.0100	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	NE (NE , NE)	7/ 36 (19.4)	NE (NE , NE)	1.17 (0.48, 2.84)	0.7249	
	Baseline CRP							0.9295
	>ULN	22/ 77 (28.6)	7.0 (4.6, NE)	27/ 78 (34.6)	NE (2.3, NE)	0.56 (0.31, 0.99)	0.0445	
	<=ULN	30/137 (21.9)	NE (15.0, NE)	26/111 (23.4)	NE (7.0, NE)	0.75 (0.44, 1.28)	0.2847	
	Removal status of primary tumor							0.4831
	Complete resection	30/122 (24.6)	NE (15.0, NE)	27/108 (25.0)	NE (NE , NE)	0.82 (0.48, 1.39)	0.4587	
	No resection/Partial resection	22/ 94 (23.4)	NE (7.3, NE)	26/ 85 (30.6)	7.0 (3.6, NE)	0.50 (0.28, 0.90)	0.0186	
	Side of tumor							0.7775
	Left	18/ 80 (22.5)	NE (NE , NE)	16/ 62 (25.8)	NE (3.6, NE)	0.68 (0.34, 1.35)	0.2675	
	Right	30/109 (27.5)	15.0 (15.0, NE)	26/102 (25.5)	NE (4.7, NE)	0.80 (0.46, 1.37)	0.4108	
	Both	3/ 11 (27.3)	NE (0.7, NE)	8/ 19 (42.1)	2.0 (1.0, NE)	0.46 (0.12, 1.74)	0.2401	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	Liver metastases 1							0.8304
	Yes	32/131 (24.4)	NE (NE , NE)	32/114 (28.1)	NE (NE , NE)	0.63 (0.38, 1.04)	0.0686	
	No	20/ 85 (23.5)	NE (15.0, NE)	21/ 79 (26.6)	NE (7.0, NE)	0.66 (0.35, 1.23)	0.1895	
	Liver metastases 2							0.9303
	No	20/ 85 (23.5)	NE (15.0, NE)	21/ 79 (26.6)	NE (7.0, NE)	0.66 (0.35, 1.23)	0.1895	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	29/121 (24.0)	NE (NE , NE)	32/111 (28.8)	NE (NE , NE)	0.58 (0.34, 0.97)	0.0368	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (0.3, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Infections and infestations - PT: Paronychia	ECOG PS							0.1503
	0	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	12/ 95 (12.6)	NE (7.5, NE)	0.20 (0.07, 0.58)	0.0012	
	1	7/105 (6.7)	NE (NE , NE)	7/ 98 (7.1)	NE (5.5, NE)	0.39 (0.14, 1.14)	0.0761	
	Prior Use of Irinotecan							0.3862
	Yes	5/109 (4.6)	NE (NE , NE)	11/ 97 (11.3)	NE (7.5, NE)	0.21 (0.07, 0.63)	0.0024	
	No	7/107 (6.5)	NE (NE , NE)	8/ 96 (8.3)	NE (5.5, NE)	0.33 (0.12, 0.95)	0.0328	
	Cetuximab Source							0.9996
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	12/188 (6.4)	NE (NE , NE)	19/174 (10.9)	NE (NE , NE)	0.28 (0.13, 0.60)	0.0005	
	Region							0.8432
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	8/140 (5.7)	NE (NE , NE)	10/116 (8.6)	NE (NE , NE)	0.35 (0.13, 0.90)	0.0236	
	Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	9/ 58 (15.5)	NE (3.5, NE)	0.23 (0.07, 0.78)	0.0112	
	Number of Prior Regimens							0.5602
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	10/128 (7.8)	NE (NE , NE)	0.33 (0.13, 0.90)	0.0228	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	9/ 65 (13.8)	7.5 (5.5, NE)	0.19 (0.06, 0.60)	0.0022	
	Race							0.7668
	Caucasian	7/181 (3.9)	NE (NE , NE)	11/148 (7.4)	NE (NE , NE)	0.27 (0.10, 0.71)	0.0050	
	Non-Caucasian	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	7/ 39 (17.9)	NE (3.5, NE)	0.26 (0.06, 1.09)	0.0516	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.2044
	<65 years	8/134 (6.0)	NE (NE , NE)	17/127 (13.4)	NE (NE , NE)	0.24 (0.10, 0.56)	0.0005	
	>=65 years	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (7.5, NE)	0.51 (0.09, 2.81)	0.4323	
	Gender							0.2335
	Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	0.13 (0.03, 0.52)	0.0009	
	Female	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (7.5, NE)	0.39 (0.16, 0.97)	0.0363	
	Number of organs involved at baseline							0.4120
	<=2	7/114 (6.1)	NE (NE , NE)	7/104 (6.7)	NE (NE , NE)	0.42 (0.14, 1.25)	0.1102	
	>=3	5/102 (4.9)	NE (NE , NE)	12/ 89 (13.5)	NE (5.5, NE)	0.20 (0.07, 0.58)	0.0011	
	Baseline CEA							0.6785
	>ULN	6/151 (4.0)	NE (NE , NE)	13/157 (8.3)	NE (7.5, NE)	0.23 (0.09, 0.63)	0.0021	
	<=ULN	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	6/ 36 (16.7)	NE (5.5, NE)	0.31 (0.10, 0.97)	0.0334	
	Baseline CRP							0.6159
	>ULN	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)	4/ 78 (5.1)	NE (4.7, NE)	0.14 (0.01, 1.23)	0.0391	
	<=ULN	11/137 (8.0)	NE (NE , NE)	15/111 (13.5)	NE (7.5, NE)	0.28 (0.12, 0.62)	0.0010	
	Removal status of primary tumor							0.9488
	Complete resection	6/122 (4.9)	NE (NE , NE)	9/108 (8.3)	NE (7.5, NE)	0.25 (0.09, 0.74)	0.0072	
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)	10/ 85 (11.8)	NE (5.5, NE)	0.30 (0.11, 0.84)	0.0157	
	Side of tumor							0.9896
	Left	4/ 80 (5.0)	NE (NE , NE)	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)	0.31 (0.08, 1.20)	0.0754	
	Right	7/109 (6.4)	NE (NE , NE)	12/102 (11.8)	NE (7.5, NE)	0.26 (0.10, 0.68)	0.0033	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.9, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Infections and infestations - PT: Paronychia	Liver metastases 1							0.6270
	Yes	6/131 (4.6)	NE (NE , NE)	6/114 (5.3)	NE (NE , NE)	0.40 (0.12, 1.30)	0.1171	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	13/ 79 (16.5)	NE (7.5, NE)	0.24 (0.09, 0.64)	0.0021	
	Liver metastases 2							0.7450
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	13/ 79 (16.5)	NE (7.5, NE)	0.24 (0.09, 0.64)	0.0021	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	6/121 (5.0)	NE (NE , NE)	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	0.48 (0.14, 1.65)	0.2340	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 2 (50.0)	NE (1.0, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Infections and infestations - PT: Upper respiratory tract infection	ECOG PS							
	0	5/111 (4.5)		4/ 95 (4.2)				
	1	3/105 (2.9)		6/ 98 (6.1)				
	Prior Use of Irinotecan							0.0269
	Yes	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	8/ 97 (8.2)	11.8 (11.8, NE)	0.11 (0.02, 0.54)	0.0013	
	No	6/107 (5.6)	NE (NE , NE)	2/ 96 (2.1)	NE (8.0, NE)	1.42 (0.28, 7.28)	0.6735	
	Cetuximab Source							0.9927
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.4, NE)	NE	NE	
	EU-approved	8/188 (4.3)	NE (NE , NE)	9/174 (5.2)	NE (11.8, NE)	0.45 (0.17, 1.20)	0.1014	
	Region							
	North America	0/ 29 (0.0)		1/ 19 (5.3)				
	Europe	5/140 (3.6)		4/116 (3.4)				
	Rest of World	3/ 47 (6.4)		5/ 58 (8.6)				
	Number of Prior Regimens							0.2734
	1	6/143 (4.2)	NE (NE , NE)	5/128 (3.9)	NE (8.0, NE)	0.63 (0.19, 2.13)	0.4557	
	2+	2/ 73 (2.7)	NE (NE , NE)	5/ 65 (7.7)	11.8 (11.8, NE)	0.16 (0.03, 0.83)	0.0139	
	Race							0.9918
	Caucasian	8/181 (4.4)	NE (NE , NE)	5/148 (3.4)	NE (8.0, NE)	0.69 (0.22, 2.17)	0.5235	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	5/ 39 (12.8)	11.8 (11.8, NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9814
	<65 years	6/134 (4.5)	NE (NE , NE)	8/127 (6.3)	NE (11.8, NE)	0.45 (0.15, 1.31)	0.1318	
	>=65 years	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (8.0, NE)	0.27 (0.04, 2.00)	0.1730	
	Gender							0.4719
	Male	4/112 (3.6)	NE (NE , NE)	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)	0.31 (0.09, 1.12)	0.0597	
	Female	4/104 (3.8)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (8.0, NE)	0.50 (0.12, 2.06)	0.3254	
	Number of organs involved at baseline							0.9852
	<=2	6/114 (5.3)	NE (NE , NE)	7/104 (6.7)	NE (11.8, NE)	0.39 (0.13, 1.20)	0.0908	
	>=3	2/102 (2.0)	NE (NE , NE)	3/ 89 (3.4)	NE (8.0, NE)	0.30 (0.05, 1.91)	0.1813	
	Baseline CEA							0.9088
	>ULN	5/151 (3.3)	NE (NE , NE)	7/157 (4.5)	NE (8.0, NE)	0.38 (0.12, 1.26)	0.1024	
	<=ULN	3/ 65 (4.6)	NE (NE , NE)	3/ 36 (8.3)	11.8 (11.8, NE)	0.34 (0.07, 1.70)	0.1685	
	Baseline CRP							0.6206
	>ULN	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)	3/ 78 (3.8)	NE (NE , NE)	0.20 (0.02, 1.98)	0.1298	
	<=ULN	7/137 (5.1)	NE (NE , NE)	7/111 (6.3)	NE (11.8, NE)	0.42 (0.14, 1.24)	0.1082	
	Removal status of primary tumor							0.2307
	Complete resection	4/122 (3.3)	NE (NE , NE)	2/108 (1.9)	NE (NE , NE)	0.87 (0.15, 4.95)	0.8721	
	No resection/Partial resection	4/ 94 (4.3)	NE (NE , NE)	8/ 85 (9.4)	11.8 (8.0, NE)	0.24 (0.07, 0.83)	0.0149	
	Side of tumor							
	Left	3/ 80 (3.8)		4/ 62 (6.5)				
	Right	4/109 (3.7)		4/102 (3.9)				
	Both	0/ 11 (0.0)		2/ 19 (10.5)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Infections and infestations - PT: Upper respiratory tract infection	Liver metastases 1							0.2939
	Yes	3/131 (2.3)	NE (NE , NE)	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	0.25 (0.06, 1.12)	0.0545	
	No	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	5/ 79 (6.3)	NE (11.8, NE)	0.58 (0.16, 2.02)	0.3831	
	Liver metastases 2							0.4120
	No	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	5/ 79 (6.3)	NE (11.8, NE)	0.58 (0.16, 2.02)	0.3831	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	2/121 (1.7)	NE (NE , NE)	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	0.17 (0.03, 0.93)	0.0244	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (2.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased	ECOG PS							0.6436
	0	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	8/ 95 (8.4)	NE (NE , NE)	0.24 (0.06, 0.94)	0.0269	
	1	3/105 (2.9)	NE (NE , NE)	6/ 98 (6.1)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.45)	0.1335	
	Prior Use of Irinotecan							0.1277
	Yes	1/109 (0.9)	NE (NE , NE)	8/ 97 (8.2)	NE (NE , NE)	0.10 (0.01, 0.78)	0.0065	
	No	5/107 (4.7)	NE (NE , NE)	6/ 96 (6.3)	NE (NE , NE)	0.51 (0.15, 1.73)	0.2749	
	Cetuximab Source							0.5977
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (5.8, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	0.12 (0.01, 1.36)	0.0521	
	EU-approved	5/188 (2.7)	NE (NE , NE)	11/174 (6.3)	NE (NE , NE)	0.33 (0.11, 0.97)	0.0340	
	Region							0.6207
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (5.8, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	0.12 (0.01, 1.32)	0.0479	
	Europe	3/140 (2.1)	NE (NE , NE)	8/116 (6.9)	NE (NE , NE)	0.23 (0.06, 0.88)	0.0197	
	Rest of World	2/ 47 (4.3)	NE (NE , NE)	3/ 58 (5.2)	NE (NE , NE)	0.82 (0.14, 4.89)	0.8243	
	Number of Prior Regimens							0.2668
	1	5/143 (3.5)	NE (NE , NE)	8/128 (6.3)	NE (NE , NE)	0.43 (0.14, 1.35)	0.1380	
	2+	1/ 73 (1.4)	NE (NE , NE)	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	0.10 (0.01, 0.90)	0.0138	
	Race							0.9690
	Caucasian	5/181 (2.8)	NE (NE , NE)	11/148 (7.4)	NE (NE , NE)	0.27 (0.09, 0.80)	0.0120	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	3/ 39 (7.7)	NE (NE , NE)	0.44 (0.05, 4.27)	0.4693	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.1472
	<65 years	3/134 (2.2)	NE (NE , NE)	12/127 (9.4)	NE (NE , NE)	0.19 (0.05, 0.68)	0.0045	
	>=65 years	3/ 82 (3.7)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE , NE)	0.79 (0.13, 4.90)	0.7961	
	Gender							0.0738
	Male	1/112 (0.9)	NE (NE , NE)	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.62)	0.0020	
	Female	5/104 (4.8)	NE (NE , NE)	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	0.59 (0.18, 1.99)	0.3919	
	Number of organs involved at baseline							0.8554
	<=2	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	6/104 (5.8)	NE (NE , NE)	0.37 (0.09, 1.49)	0.1464	
	>=3	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	8/ 89 (9.0)	NE (NE , NE)	0.26 (0.07, 0.98)	0.0326	
	Baseline CEA							0.9890
	>ULN	6/151 (4.0)	NE (NE , NE)	12/157 (7.6)	NE (NE , NE)	0.38 (0.14, 1.03)	0.0498	
	<=ULN	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 36 (5.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CRP							0.5229
	>ULN	3/ 77 (3.9)	NE (NE , NE)	6/ 78 (7.7)	NE (NE , NE)	0.40 (0.10, 1.60)	0.1804	
	<=ULN	3/137 (2.2)	NE (NE , NE)	8/111 (7.2)	NE (NE , NE)	0.24 (0.06, 0.92)	0.0249	
	Removal status of primary tumor							0.9689
	Complete resection	4/122 (3.3)	NE (NE , NE)	9/108 (8.3)	NE (NE , NE)	0.28 (0.08, 0.93)	0.0275	
	No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)	NE (NE , NE)	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	0.30 (0.06, 1.54)	0.1243	
	Side of tumor							0.5510
	Left	1/ 80 (1.3)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)	0.24 (0.02, 2.30)	0.1787	
	Right	3/109 (2.8)	NE (NE , NE)	8/102 (7.8)	NE (NE , NE)	0.28 (0.07, 1.08)	0.0498	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (2.5, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (4.9, NE)	0.71 (0.04, 11.79)	0.8084	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased	Liver metastases 1							0.7057
	Yes	5/131 (3.8)	NE (NE , NE)	10/114 (8.8)	NE (NE , NE)	0.30 (0.10, 0.91)	0.0254	
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	0.19 (0.02, 1.70)	0.0972	
	Liver metastases 2							0.9739
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	0.19 (0.02, 1.70)	0.0972	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.26 (0.08, 0.85)	0.0173	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (2.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	ECOG PS							0.9894
	0	0/111 (0.0)	NE (NE , NE)	8/ 95 (8.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	1	1/105 (1.0)	NE (NE , NE)	13/ 98 (13.3)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.46)	0.0003	
	Prior Use of Irinotecan							0.9897
	Yes	0/109 (0.0)	NE (NE , NE)	8/ 97 (8.2)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	1/107 (0.9)	NE (NE , NE)	13/ 96 (13.5)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.44)	0.0002	
	Cetuximab Source							0.9927
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	1/188 (0.5)	NE (NE , NE)	17/174 (9.8)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.36)	<.0001	
	Region							0.9999
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	0/140 (0.0)	NE (NE , NE)	4/116 (3.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	13/ 58 (22.4)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.58)	0.0013	
	Number of Prior Regimens							0.9910
	1	1/143 (0.7)	NE (NE , NE)	15/128 (11.7)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.39)	<.0001	
	2+	0/ 73 (0.0)	NE (NE , NE)	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.9901
	Caucasian	0/181 (0.0)	NE (NE , NE)	8/148 (5.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	13/ 39 (33.3)	NE (1.1, NE)	0.08 (0.01, 0.61)	0.0019	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9903
	<65 years	1/134 (0.7)	NE (NE , NE)	12/127 (9.4)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.57)	0.0011	
	>=65 years	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	9/ 66 (13.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.9915
	Male	0/112 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	17/111 (15.3)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.42)	0.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.9890
	<=2	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	10/104 (9.6)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.59)	0.0015	
	>=3	0/102 (0.0)	NE (NE , NE)	11/ 89 (12.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CEA							0.9913
	>ULN	0/151 (0.0)	NE (NE , NE)	16/157 (10.2)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	5/ 36 (13.9)	NE (NE , NE)	0.09 (0.01, 0.80)	0.0069	
	Baseline CRP							0.9910
	>ULN	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)	7/ 78 (9.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	1/137 (0.7)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.49)	0.0004	
	Removal status of primary tumor							0.9892
	Complete resection	1/122 (0.8)	NE (NE , NE)	11/108 (10.2)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.54)	0.0008	
	No resection/Partial resection	0/ 94 (0.0)	NE (NE , NE)	10/ 85 (11.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Side of tumor							1.0000
	Left	1/ 80 (1.3)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)	0.25 (0.03, 2.43)	0.1978	
	Right	0/109 (0.0)	NE (NE , NE)	12/102 (11.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	Liver metastases 1							0.9899
	Yes	1/131 (0.8)	NE (NE , NE)	12/114 (10.5)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.45)	0.0002	
	No	0/ 85 (0.0)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Liver metastases 2							0.9999
	No	0/ 85 (0.0)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.52)	0.0007	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased	ECOG PS							0.9915
	0	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	9/ 95 (9.5)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.66)	0.0028	
	1	0/105 (0.0)	NE (NE , NE)	5/ 98 (5.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Prior Use of Irinotecan							
	Yes	1/109 (0.9)		8/ 97 (8.2)				
	No	0/107 (0.0)		6/ 96 (6.3)				
	Cetuximab Source							0.9920
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	1/188 (0.5)	NE (NE , NE)	11/174 (6.3)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.57)	0.0012	
	Region							
	North America	0/ 29 (0.0)		3/ 19 (15.8)				
	Europe	0/140 (0.0)		5/116 (4.3)				
	Rest of World	1/ 47 (2.1)		6/ 58 (10.3)				
	Number of Prior Regimens							
	1	1/143 (0.7)		8/128 (6.3)				
	2+	0/ 73 (0.0)		6/ 65 (9.2)				
	Race							
	Caucasian	0/181 (0.0)		8/148 (5.4)				
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)		6/ 39 (15.4)				
	Age <65 years vs. >=65 years							
	<65 years	1/134 (0.7)		7/127 (5.5)				
	>=65 years	0/ 82 (0.0)		7/ 66 (10.6)				
	Gender							0.9931
	Male	0/112 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.58)	0.0014	
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	1/114 (0.9)		7/104 (6.7)				
	>=3	0/102 (0.0)		7/ 89 (7.9)				
	Baseline CEA							0.9923
	>ULN	1/151 (0.7)	NE (NE , NE)	11/157 (7.0)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.65)	0.0025	
	<=ULN	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 36 (8.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CRP							0.9925
	>ULN	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 78 (5.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	1/137 (0.7)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.57)	0.0011	
	Removal status of primary tumor							0.9906
	Complete resection	0/122 (0.0)	NE (NE , NE)	11/108 (10.2)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No resection/Partial resection	1/ 94 (1.1)	NE (NE , NE)	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	0.29 (0.03, 2.80)	0.2559	
	Side of tumor							
	Left	0/ 80 (0.0)		3/ 62 (4.8)				
	Right	0/109 (0.0)		6/102 (5.9)				
	Both	0/ 11 (0.0)		4/ 19 (21.1)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased	Liver metastases 1							
	Yes	1/131 (0.8)		6/114 (5.3)				
	No	0/ 85 (0.0)		8/ 79 (10.1)				
	Liver metastases 2							
	No	0/ 85 (0.0)		8/ 79 (10.1)				
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)		5/111 (4.5)				
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia	ECOG PS							0.8524
	0	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	9/ 95 (9.5)	NE (NE , NE)	0.38 (0.13, 1.16)	0.0777	
	1	8/105 (7.6)	NE (NE , NE)	18/ 98 (18.4)	NE (NE , NE)	0.28 (0.12, 0.65)	0.0018	
	Prior Use of Irinotecan							0.1340
	Yes	8/109 (7.3)	NE (NE , NE)	10/ 97 (10.3)	NE (NE , NE)	0.51 (0.20, 1.33)	0.1624	
	No	5/107 (4.7)	NE (NE , NE)	17/ 96 (17.7)	NE (NE , NE)	0.19 (0.07, 0.53)	0.0004	
	Cetuximab Source							0.4066
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	NE (2.8, NE)	0.59 (0.14, 2.43)	0.4625	
	EU-approved	9/188 (4.8)	NE (NE , NE)	23/174 (13.2)	NE (NE , NE)	0.25 (0.11, 0.55)	0.0002	
	Region							0.6008
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	4/ 19 (21.1)	NE (2.8, NE)	0.57 (0.14, 2.33)	0.4282	
	Europe	8/140 (5.7)	NE (NE , NE)	21/116 (18.1)	NE (NE , NE)	0.22 (0.09, 0.50)	<.0001	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	NE (NE , NE)	0.46 (0.04, 5.11)	0.5181	
	Number of Prior Regimens							0.7773
	1	8/143 (5.6)	NE (NE , NE)	18/128 (14.1)	NE (NE , NE)	0.28 (0.12, 0.64)	0.0016	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	9/ 65 (13.8)	NE (NE , NE)	0.38 (0.13, 1.17)	0.0817	
	Race							0.3651
	Caucasian	11/181 (6.1)	NE (NE , NE)	25/148 (16.9)	NE (NE , NE)	0.25 (0.12, 0.52)	<.0001	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (NE , NE)	1.09 (0.07, 17.76)	0.9502	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.1503
	<65 years	9/134 (6.7)	NE (NE , NE)	14/127 (11.0)	NE (NE , NE)	0.49 (0.21, 1.14)	0.0915	
	>=65 years	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	13/ 66 (19.7)	NE (NE , NE)	0.14 (0.04, 0.44)	0.0001	
	Gender							0.7958
	Male	4/112 (3.6)	NE (NE , NE)	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	0.30 (0.09, 1.00)	0.0377	
	Female	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	19/111 (17.1)	NE (NE , NE)	0.33 (0.15, 0.75)	0.0058	
	Number of organs involved at baseline							0.0106
	<=2	4/114 (3.5)	NE (NE , NE)	19/104 (18.3)	NE (NE , NE)	0.13 (0.04, 0.40)	<.0001	
	>=3	9/102 (8.8)	NE (NE , NE)	8/ 89 (9.0)	NE (NE , NE)	0.75 (0.29, 1.98)	0.5670	
	Baseline CEA							0.1094
	>ULN	12/151 (7.9)	NE (NE , NE)	21/157 (13.4)	NE (NE , NE)	0.42 (0.21, 0.88)	0.0175	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	6/ 36 (16.7)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.61)	0.0018	
	Baseline CRP							0.7373
	>ULN	7/ 77 (9.1)	NE (NE , NE)	14/ 78 (17.9)	NE (NE , NE)	0.37 (0.15, 0.93)	0.0270	
	<=ULN	6/137 (4.4)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	0.32 (0.12, 0.89)	0.0218	
	Removal status of primary tumor							0.4211
	Complete resection	10/122 (8.2)	NE (NE , NE)	17/108 (15.7)	NE (NE , NE)	0.39 (0.17, 0.86)	0.0161	
	No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (NE , NE)	10/ 85 (11.8)	NE (NE , NE)	0.18 (0.05, 0.67)	0.0045	
	Side of tumor							0.4715
	Left	4/ 80 (5.0)	NE (NE , NE)	10/ 62 (16.1)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.73)	0.0068	
	Right	7/109 (6.4)	NE (NE , NE)	13/102 (12.7)	NE (NE , NE)	0.39 (0.15, 1.00)	0.0427	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (1.1, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (1.8, NE)	1.10 (0.07, 17.57)	0.9486	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia	Liver metastases 1							0.1373
	Yes	11/131 (8.4)	NE (NE , NE)	15/114 (13.2)	NE (NE , NE)	0.42 (0.19, 0.94)	0.0302	
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (NE , NE)	0.12 (0.03, 0.56)	0.0013	
	Liver metastases 2							0.2690
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (NE , NE)	0.12 (0.03, 0.56)	0.0013	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	11/121 (9.1)	NE (NE , NE)	14/111 (12.6)	NE (NE , NE)	0.47 (0.21, 1.08)	0.0681	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	ECOG PS							0.3811
	0	68/111 (61.3)	3.2 (2.3, 4.9)	20/ 95 (21.1)	NE (4.9, NE)	2.47 (1.49, 4.09)	0.0003	
	1	54/105 (51.4)	5.2 (2.8, 6.2)	25/ 98 (25.5)	NE (4.2, NE)	1.77 (1.10, 2.87)	0.0184	
	Prior Use of Irinotecan							0.1819
	Yes	60/109 (55.0)	3.9 (1.6, 5.5)	18/ 97 (18.6)	NE (4.4, NE)	2.85 (1.67, 4.84)	<.0001	
	No	62/107 (57.9)	4.3 (2.8, 5.5)	27/ 96 (28.1)	NE (4.2, NE)	1.62 (1.03, 2.57)	0.0370	
	Cetuximab Source							0.8012
	US-licensed	16/ 28 (57.1)	4.3 (0.3, NE)	4/ 19 (21.1)	NE (2.1, NE)	2.49 (0.81, 7.66)	0.1021	
	EU-approved	106/188 (56.4)	4.2 (2.8, 5.3)	41/174 (23.6)	NE (4.9, NE)	2.05 (1.42, 2.94)	<.0001	
	Region							0.3494
	North America	17/ 29 (58.6)	3.2 (0.3, 6.4)	4/ 19 (21.1)	NE (2.1, NE)	2.44 (0.80, 7.47)	0.1077	
	Europe	80/140 (57.1)	4.4 (2.5, 5.5)	32/116 (27.6)	NE (4.2, NE)	1.69 (1.12, 2.57)	0.0120	
	Rest of World	25/ 47 (53.2)	4.0 (1.0, NE)	9/ 58 (15.5)	NE (5.1, NE)	3.35 (1.55, 7.24)	0.0011	
	Number of Prior Regimens							0.6547
	1	85/143 (59.4)	3.8 (2.5, 5.2)	31/128 (24.2)	NE (4.9, NE)	2.16 (1.42, 3.27)	0.0002	
	2+	37/ 73 (50.7)	4.7 (2.6, 8.3)	14/ 65 (21.5)	NE (NE , NE)	2.03 (1.08, 3.80)	0.0253	
	Race							0.6953
	Caucasian	101/181 (55.8)	4.4 (2.8, 5.5)	35/148 (23.6)	NE (4.9, NE)	2.01 (1.36, 2.96)	0.0004	
	Non-Caucasian	17/ 28 (60.7)	3.2 (0.3, NE)	9/ 39 (23.1)	5.1 (2.0, NE)	2.50 (1.10, 5.72)	0.0253	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.3328
	<65 years	77/134 (57.5)	4.0 (2.3, 5.3)	28/127 (22.0)	NE (NE , NE)	2.47 (1.59, 3.82)	<.0001	
	>=65 years	45/ 82 (54.9)	4.5 (2.5, 8.3)	17/ 66 (25.8)	4.9 (3.4, NE)	1.55 (0.88, 2.74)	0.1278	
	Gender							0.8309
	Male	55/112 (49.1)	5.5 (3.2, 8.3)	17/ 82 (20.7)	NE (4.4, NE)	2.04 (1.18, 3.55)	0.0097	
	Female	67/104 (64.4)	3.2 (2.1, 4.5)	28/111 (25.2)	NE (4.9, NE)	2.20 (1.41, 3.44)	0.0004	
	Number of organs involved at baseline							0.6007
	<=2	68/114 (59.6)	3.9 (2.5, 5.3)	22/104 (21.2)	NE (5.1, NE)	2.28 (1.40, 3.73)	0.0007	
	>=3	54/102 (52.9)	4.3 (2.3, 6.2)	23/ 89 (25.8)	NE (4.4, NE)	1.91 (1.17, 3.12)	0.0087	
	Baseline CEA							0.4044
	>ULN	86/151 (57.0)	3.9 (2.6, 5.2)	34/157 (21.7)	NE (4.4, NE)	2.24 (1.50, 3.35)	<.0001	
	<=ULN	36/ 65 (55.4)	5.5 (2.1, 8.3)	11/ 36 (30.6)	5.1 (3.4, NE)	1.63 (0.82, 3.22)	0.1590	
	Baseline CRP							0.7175
	>ULN	31/ 77 (40.3)	5.5 (2.8, NE)	15/ 78 (19.2)	NE (4.2, NE)	1.80 (0.96, 3.35)	0.0628	
	<=ULN	89/137 (65.0)	3.8 (2.3, 4.7)	29/111 (26.1)	NE (4.9, NE)	2.14 (1.40, 3.28)	0.0003	
	Removal status of primary tumor							0.0249
	Complete resection	70/122 (57.4)	3.9 (2.3, 4.9)	18/108 (16.7)	NE (5.1, NE)	3.10 (1.84, 5.24)	<.0001	
	No resection/Partial resection	52/ 94 (55.3)	5.2 (2.5, 6.2)	27/ 85 (31.8)	4.9 (3.7, NE)	1.39 (0.86, 2.23)	0.1789	
	Side of tumor							0.6259
	Left	45/ 80 (56.3)	3.8 (2.1, 6.2)	14/ 62 (22.6)	NE (NE , NE)	2.45 (1.34, 4.47)	0.0026	
	Right	65/109 (59.6)	3.9 (2.3, 5.3)	26/102 (25.5)	4.9 (3.7, NE)	1.85 (1.16, 2.94)	0.0086	
	Both	7/ 11 (63.6)	4.4 (0.2, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.0, NE)	4.17 (1.04, 16.77)	0.0327	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Liver metastases 1							0.4237
	Yes	72/131 (55.0)	4.4 (2.8, 5.3)	26/114 (22.8)	4.9 (4.2, NE)	1.68 (1.06, 2.68)	0.0279	
	No	50/ 85 (58.8)	3.9 (2.0, 8.3)	19/ 79 (24.1)	NE (NE , NE)	2.52 (1.48, 4.27)	0.0004	
	Liver metastases 2							0.6548
	No	50/ 85 (58.8)	3.9 (2.0, 8.3)	19/ 79 (24.1)	NE (NE , NE)	2.52 (1.48, 4.27)	0.0004	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	64/121 (52.9)	4.5 (3.2, 6.2)	25/111 (22.5)	4.9 (4.2, NE)	1.63 (1.01, 2.65)	0.0452	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	7/ 8 (87.5)	2.5 (0.0, 3.9)	1/ 2 (50.0)	NE (0.7, NE)	1.79 (0.21, 15.06)	0.5933	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia	ECOG PS							0.4263
	0	25/111 (22.5)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	6.69 (1.57, 28.60)	0.0032	
	1	24/105 (22.9)	NE (10.8, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (13.5, NE)	NE NE		
	Prior Use of Irinotecan							0.4379
	Yes	20/109 (18.3)	NE (10.2, NE)	2/ 97 (2.1)	13.5 (13.5, NE)	7.15 (1.66, 30.88)	0.0022	
	No	29/107 (27.1)	NE (10.8, NE)	1/ 96 (1.0)	NE (NE , NE)	16.21 (2.19,119.75)	0.0002	
	Cetuximab Source							0.9902
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE NE		
	EU-approved	45/188 (23.9)	NE (10.8, NE)	3/174 (1.7)	NE (13.5, NE)	9.39 (2.90, 30.40)	<.0001	
	Region							0.3523
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE NE		
	Europe	37/140 (26.4)	NE (10.2, NE)	1/116 (0.9)	NE (NE , NE)	21.04 (2.87,154.09)	<.0001	
	Rest of World	8/ 47 (17.0)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	13.5 (13.5, NE)	6.60 (0.81, 54.14)	0.0449	
	Number of Prior Regimens							0.7611
	1	37/143 (25.9)	NE (10.8, NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	11.42 (2.74, 47.66)	<.0001	
	2+	12/ 73 (16.4)	NE (NE , NE)	1/ 65 (1.5)	NE (13.5, NE)	NE NE		
	Race							0.0989
	Caucasian	41/181 (22.7)	NE (10.8, NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	23.08 (3.16,168.55)	<.0001	
	Non-Caucasian	6/ 28 (21.4)	NE (5.2, NE)	2/ 39 (5.1)	13.5 (NE , NE)	5.20 (0.59, 45.54)	0.1020	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9866
	<65 years	32/134 (23.9)	NE (10.2, NE)	3/127 (2.4)	13.5 (13.5, NE)	7.32 (2.23, 24.08)	0.0001	
	>=65 years	17/ 82 (20.7)	NE (NE , NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE , NE)	NE NE		
	Gender							0.3287
	Male	22/112 (19.6)	NE (10.8, NE)	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	5.18 (1.20, 22.28)	0.0141	
	Female	27/104 (26.0)	NE (10.2, NE)	1/111 (0.9)	NE (13.5, NE)	21.19 (2.86,156.85)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.3867
	<=2	31/114 (27.2)	NE (10.8, NE)	1/104 (1.0)	NE (13.5, NE)	17.49 (2.37,129.13)	0.0001	
	>=3	18/102 (17.6)	NE (10.2, NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	6.19 (1.43, 26.89)	0.0055	
	Baseline CEA							0.7324
	>ULN	32/151 (21.2)	NE (NE , NE)	2/157 (1.3)	NE (NE , NE)	12.10 (2.88, 50.86)	<.0001	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	NE (8.3, NE)	1/ 36 (2.8)	13.5 (NE , NE)	6.94 (0.92, 52.40)	0.0290	
	Baseline CRP							0.9856
	>ULN	14/ 77 (18.2)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE NE		
	<=ULN	35/137 (25.5)	NE (10.8, NE)	3/111 (2.7)	NE (13.5, NE)	6.14 (1.87, 20.17)	0.0007	
	Removal status of primary tumor							0.6012
	Complete resection	26/122 (21.3)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	15.13 (2.04,112.42)	0.0004	
	No resection/Partial resection	23/ 94 (24.5)	NE (8.3, NE)	2/ 85 (2.4)	13.5 (NE , NE)	7.69 (1.80, 32.84)	0.0012	
	Side of tumor							0.7979
	Left	22/ 80 (27.5)	NE (8.3, NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	13.11 (1.76, 97.84)	0.0012	
	Right	20/109 (18.3)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (13.5, NE)	12.20 (1.63, 91.58)	0.0020	
	Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.3, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.6, NE)	5.48 (0.58, 51.59)	0.1025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia	Liver metastases 1							0.5755
	Yes	28/131 (21.4)	NE (8.3, NE)	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	14.23 (1.91,106.00)	0.0007	
	No	21/ 85 (24.7)	NE (10.8, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (13.5, NE)	7.91 (1.85, 33.93)	0.0010	
	Liver metastases 2							0.9146
	No	21/ 85 (24.7)	NE (10.8, NE)	2/ 79 (2.5)	NE (13.5, NE)	7.91 (1.85, 33.93)	0.0010	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	23/121 (19.0)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	12.42 (1.65, 93.43)	0.0019	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	5/ 8 (62.5)	3.1 (0.0, 5.4)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain	ECOG PS							0.7760
	0	13/111 (11.7)	NE (NE , NE)	12/ 95 (12.6)	NE (NE , NE)	0.43 (0.19, 0.98)	0.0401	
	1	15/105 (14.3)	NE (NE , NE)	15/ 98 (15.3)	NE (8.8, NE)	0.55 (0.26, 1.15)	0.1067	
	Prior Use of Irinotecan							0.5754
	Yes	13/109 (11.9)	NE (NE , NE)	11/ 97 (11.3)	NE (8.8, NE)	0.55 (0.24, 1.26)	0.1539	
	No	15/107 (14.0)	NE (NE , NE)	16/ 96 (16.7)	NE (NE , NE)	0.44 (0.21, 0.92)	0.0257	
	Cetuximab Source							0.8196
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.1, NE)	0.33 (0.06, 1.67)	0.1603	
	EU-approved	24/188 (12.8)	NE (NE , NE)	24/174 (13.8)	NE (8.8, NE)	0.49 (0.27, 0.89)	0.0171	
	Region							0.4353
	North America	5/ 29 (17.2)	NE (4.3, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.1, NE)	0.38 (0.08, 1.79)	0.2061	
	Europe	17/140 (12.1)	NE (NE , NE)	20/116 (17.2)	NE (4.9, NE)	0.40 (0.21, 0.79)	0.0061	
	Rest of World	6/ 47 (12.8)	NE (10.2, NE)	4/ 58 (6.9)	NE (8.8, NE)	0.82 (0.22, 3.04)	0.7626	
	Number of Prior Regimens							0.5663
	1	20/143 (14.0)	NE (NE , NE)	18/128 (14.1)	NE (NE , NE)	0.56 (0.29, 1.08)	0.0824	
	2+	8/ 73 (11.0)	NE (NE , NE)	9/ 65 (13.8)	8.8 (8.8, NE)	0.34 (0.12, 0.94)	0.0317	
	Race							0.6729
	Caucasian	24/181 (13.3)	NE (NE , NE)	23/148 (15.5)	NE (NE , NE)	0.49 (0.27, 0.88)	0.0151	
	Non-Caucasian	3/ 28 (10.7)	NE (10.2, NE)	3/ 39 (7.7)	8.8 (8.8, NE)	0.55 (0.10, 3.01)	0.4877	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.3473
	<65 years	19/134 (14.2)	NE (NE , NE)	17/127 (13.4)	NE (8.8, NE)	0.59 (0.30, 1.17)	0.1266	
	>=65 years	9/ 82 (11.0)	NE (NE , NE)	10/ 66 (15.2)	NE (4.2, NE)	0.32 (0.13, 0.83)	0.0145	
	Gender							0.3888
	Male	9/112 (8.0)	NE (NE , NE)	10/ 82 (12.2)	NE (NE , NE)	0.37 (0.15, 0.94)	0.0289	
	Female	19/104 (18.3)	NE (NE , NE)	17/111 (15.3)	NE (8.8, NE)	0.62 (0.31, 1.22)	0.1607	
	Number of organs involved at baseline							0.0993
	<=2	9/114 (7.9)	NE (NE , NE)	13/104 (12.5)	NE (8.8, NE)	0.32 (0.13, 0.77)	0.0083	
	>=3	19/102 (18.6)	NE (10.2, NE)	14/ 89 (15.7)	NE (NE , NE)	0.70 (0.35, 1.42)	0.3215	
	Baseline CEA							0.0626
	>ULN	24/151 (15.9)	NE (NE , NE)	20/157 (12.7)	NE (NE , NE)	0.65 (0.35, 1.20)	0.1650	
	<=ULN	4/ 65 (6.2)	NE (NE , NE)	7/ 36 (19.4)	8.8 (4.9, NE)	0.17 (0.05, 0.61)	0.0025	
	Baseline CRP							0.9517
	>ULN	7/ 77 (9.1)	NE (NE , NE)	10/ 78 (12.8)	NE (4.2, NE)	0.46 (0.17, 1.23)	0.1126	
	<=ULN	20/137 (14.6)	NE (NE , NE)	17/111 (15.3)	NE (8.8, NE)	0.47 (0.24, 0.92)	0.0256	
	Removal status of primary tumor							0.1409
	Complete resection	14/122 (11.5)	NE (NE , NE)	8/108 (7.4)	NE (NE , NE)	0.75 (0.31, 1.85)	0.5336	
	No resection/Partial resection	14/ 94 (14.9)	NE (NE , NE)	19/ 85 (22.4)	8.8 (4.9, NE)	0.35 (0.17, 0.73)	0.0036	
	Side of tumor							0.8680
	Left	8/ 80 (10.0)	NE (NE , NE)	8/ 62 (12.9)	NE (NE , NE)	0.46 (0.17, 1.29)	0.1337	
	Right	17/109 (15.6)	NE (NE , NE)	15/102 (14.7)	8.8 (4.4, NE)	0.49 (0.24, 1.01)	0.0495	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (4.4, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.38 (0.03, 5.05)	0.4561	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain	Liver metastases 1							0.3635
	Yes	21/131 (16.0)	NE (NE , NE)	15/114 (13.2)	NE (4.4, NE)	0.51 (0.25, 1.03)	0.0581	
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (8.8, NE)	0.34 (0.13, 0.90)	0.0227	
	Liver metastases 2							0.8437
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (8.8, NE)	0.34 (0.13, 0.90)	0.0227	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	17/121 (14.0)	NE (NE , NE)	15/111 (13.5)	NE (4.4, NE)	0.44 (0.21, 0.93)	0.0285	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	4/ 8 (50.0)	6.3 (1.6, 6.3)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Musculoskeletal pain	ECOG PS							0.2240
	0	16/111 (14.4)	NE (NE , NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE , NE)	7.76 (1.01, 59.28)	0.0204	
	1	13/105 (12.4)	NE (NE , NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	2.28 (0.74, 7.06)	0.1431	
	Prior Use of Irinotecan							0.4692
	Yes	12/109 (11.0)	NE (NE , NE)	3/ 97 (3.1)	NE (NE , NE)	2.51 (0.70, 9.02)	0.1450	
	No	17/107 (15.9)	NE (NE , NE)	2/ 96 (2.1)	NE (NE , NE)	4.75 (1.08, 20.86)	0.0234	
	Cetuximab Source							0.0925
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	1.08 (0.19, 6.06)	0.9354	
	EU-approved	25/188 (13.3)	NE (NE , NE)	3/174 (1.7)	NE (NE , NE)	4.87 (1.46, 16.31)	0.0046	
	Region							0.2246
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	1.04 (0.18, 5.82)	0.9720	
	Europe	20/140 (14.3)	NE (NE , NE)	2/116 (1.7)	NE (NE , NE)	5.89 (1.36, 25.42)	0.0073	
	Rest of World	5/ 47 (10.6)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)	2.54 (0.29, 22.12)	0.3838	
	Number of Prior Regimens							0.9892
	1	24/143 (16.8)	NE (NE , NE)	5/128 (3.9)	NE (NE , NE)	2.96 (1.12, 7.84)	0.0225	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.3135
	Caucasian	23/181 (12.7)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	4.55 (1.35, 15.29)	0.0074	
	Non-Caucasian	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	2/ 39 (5.1)	NE (NE , NE)	1.01 (0.18, 5.85)	0.9879	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9879
	<65 years	19/134 (14.2)	NE (NE , NE)	5/127 (3.9)	NE (NE , NE)	2.22 (0.82, 6.05)	0.1090	
	>=65 years	10/ 82 (12.2)	NE (NE , NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.4407
	Male	14/112 (12.5)	NE (NE , NE)	3/ 82 (3.7)	NE (NE , NE)	2.35 (0.66, 8.35)	0.1727	
	Female	15/104 (14.4)	NE (NE , NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	4.97 (1.12, 22.03)	0.0201	
	Number of organs involved at baseline							0.9313
	<=2	19/114 (16.7)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (NE , NE)	3.48 (1.01, 11.96)	0.0361	
	>=3	10/102 (9.8)	NE (NE , NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	3.29 (0.71, 15.15)	0.1061	
	Baseline CEA							0.3973
	>ULN	14/151 (9.3)	NE (NE , NE)	4/157 (2.5)	NE (NE , NE)	2.26 (0.73, 6.97)	0.1472	
	<=ULN	15/ 65 (23.1)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	6.56 (0.86, 49.90)	0.0364	
	Baseline CRP							0.9875
	>ULN	9/ 77 (11.7)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	19/137 (13.9)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	2.15 (0.72, 6.44)	0.1615	
	Removal status of primary tumor							0.2007
	Complete resection	16/122 (13.1)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	8.74 (1.14, 66.67)	0.0123	
	No resection/Partial resection	13/ 94 (13.8)	NE (NE , NE)	4/ 85 (4.7)	NE (NE , NE)	2.09 (0.67, 6.49)	0.1923	
	Side of tumor							0.5184
	Left	12/ 80 (15.0)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)	1.74 (0.48, 6.30)	0.3960	
	Right	13/109 (11.9)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (NE , NE)	9.66 (1.26, 74.38)	0.0078	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (1.9, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.6, NE)	1.49 (0.13, 16.84)	0.7432	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Musculoskeletal pain	Liver metastases 1							0.9842
	Yes	15/131 (11.5)	NE (NE , NE)	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	1.44 (0.51, 4.10)	0.4937	
	No	14/ 85 (16.5)	NE (NE , NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Liver metastases 2							0.9999
	No	14/ 85 (16.5)	NE (NE , NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	14/121 (11.6)	NE (NE , NE)	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	1.36 (0.47, 3.92)	0.5735	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Myalgia	ECOG PS							0.9235
	0	19/111 (17.1)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	6.60 (1.52, 28.66)	0.0038	
	1	14/105 (13.3)	NE (NE , NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE , NE)	5.36 (1.21, 23.81)	0.0138	
	Prior Use of Irinotecan							0.3666
	Yes	16/109 (14.7)	NE (NE , NE)	1/ 97 (1.0)	NE (NE , NE)	12.47 (1.64, 94.60)	0.0018	
	No	17/107 (15.9)	NE (NE , NE)	3/ 96 (3.1)	NE (NE , NE)	3.81 (1.10, 13.22)	0.0238	
	Cetuximab Source							0.9898
	US-licensed	5/ 28 (17.9)	NE (5.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	28/188 (14.9)	NE (NE , NE)	4/174 (2.3)	NE (NE , NE)	5.14 (1.79, 14.80)	0.0008	
	Region							0.5228
	North America	6/ 29 (20.7)	NE (5.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	15/140 (10.7)	NE (NE , NE)	3/116 (2.6)	NE (NE , NE)	3.12 (0.89, 10.94)	0.0619	
	Rest of World	12/ 47 (25.5)	NE (8.3, NE)	1/ 58 (1.7)	NE (4.8, NE)	13.32 (1.72,103.35)	0.0014	
	Number of Prior Regimens							0.5819
	1	21/143 (14.7)	NE (NE , NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	7.38 (1.71, 31.75)	0.0018	
	2+	12/ 73 (16.4)	NE (NE , NE)	2/ 65 (3.1)	NE (4.8, NE)	4.50 (0.99, 20.41)	0.0335	
	Race							0.5551
	Caucasian	24/181 (13.3)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	5.09 (1.52, 17.07)	0.0035	
	Non-Caucasian	9/ 28 (32.1)	NE (8.3, NE)	1/ 39 (2.6)	NE (4.8, NE)	11.27 (1.40, 90.51)	0.0046	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.0890
	<65 years	22/134 (16.4)	NE (NE , NE)	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)	17.47 (2.34,130.44)	0.0001	
	>=65 years	11/ 82 (13.4)	NE (NE , NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE , NE)	2.18 (0.59, 7.97)	0.2285	
	Gender							0.9855
	Male	16/112 (14.3)	NE (NE , NE)	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	17/104 (16.3)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	3.90 (1.30, 11.72)	0.0091	
	Number of organs involved at baseline							0.6589
	<=2	21/114 (18.4)	NE (NE , NE)	2/104 (1.9)	NE (NE , NE)	7.52 (1.74, 32.52)	0.0016	
	>=3	12/102 (11.8)	NE (NE , NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	4.44 (0.99, 19.97)	0.0334	
	Baseline CEA							0.0433
	>ULN	22/151 (14.6)	NE (NE , NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	20.68 (2.78,154.03)	<.0001	
	<=ULN	11/ 65 (16.9)	NE (NE , NE)	3/ 36 (8.3)	NE (NE , NE)	1.48 (0.41, 5.36)	0.5508	
	Baseline CRP							0.9377
	>ULN	6/ 77 (7.8)	NE (NE , NE)	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	3.79 (0.45, 32.26)	0.1920	
	<=ULN	27/137 (19.7)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	6.28 (1.89, 20.87)	0.0006	
	Removal status of primary tumor							0.1452
	Complete resection	22/122 (18.0)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	17.62 (2.36,131.22)	0.0001	
	No resection/Partial resection	11/ 94 (11.7)	NE (NE , NE)	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	2.19 (0.59, 8.06)	0.2305	
	Side of tumor							0.9107
	Left	12/ 80 (15.0)	NE (NE , NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	8.66 (1.12, 67.01)	0.0128	
	Right	18/109 (16.5)	NE (NE , NE)	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	3.95 (1.15, 13.63)	0.0196	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (0.2, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Myalgia	Liver metastases 1							0.9897
	Yes	17/131 (13.0)	NE (NE , NE)	0/114 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	16/ 85 (18.8)	NE (NE , NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	2.84 (0.94, 8.61)	0.0540	
	Liver metastases 2							0.9999
	No	16/ 85 (18.8)	NE (NE , NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	2.84 (0.94, 8.61)	0.0540	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	16/121 (13.2)	NE (NE , NE)	0/111 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity	ECOG PS							0.5903
	0	10/111 (9.0)	NE (13.8, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE , NE)	5.34 (0.67, 42.76)	0.0784	
	1	15/105 (14.3)	NE (8.9, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (NE , NE)	9.51 (1.24, 72.72)	0.0083	
	Prior Use of Irinotecan							0.9870
	Yes	8/109 (7.3)	NE (NE , NE)	2/ 97 (2.1)	NE (NE , NE)	2.64 (0.55, 12.67)	0.2079	
	No	17/107 (15.9)	NE (13.8, NE)	0/ 96 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Cetuximab Source							0.9927
	US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (6.4, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	22/188 (11.7)	NE (13.8, NE)	2/174 (1.1)	NE (NE , NE)	6.21 (1.44, 26.78)	0.0054	
	Region							0.6165
	North America	3/ 29 (10.3)	NE (6.4, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	19/140 (13.6)	NE (13.8, NE)	1/116 (0.9)	NE (NE , NE)	8.86 (1.17, 66.93)	0.0111	
	Rest of World	3/ 47 (6.4)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)	3.68 (0.38, 35.37)	0.2266	
	Number of Prior Regimens							0.4855
	1	18/143 (12.6)	NE (13.8, NE)	1/128 (0.8)	NE (NE , NE)	10.50 (1.39, 79.45)	0.0049	
	2+	7/ 73 (9.6)	NE (9.3, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	3.49 (0.41, 29.79)	0.2272	
	Race							0.0936
	Caucasian	23/181 (12.7)	NE (13.8, NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	12.17 (1.63, 90.96)	0.0020	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (NE , NE)	0.47 (0.02, 11.50)	0.6375	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9901
	<65 years	11/134 (8.2)	NE (NE , NE)	2/127 (1.6)	NE (NE , NE)	3.63 (0.79, 16.69)	0.0783	
	>=65 years	14/ 82 (17.1)	NE (13.8, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.5657
	Male	9/112 (8.0)	NE (NE , NE)	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	5.63 (0.71, 44.90)	0.0659	
	Female	16/104 (15.4)	NE (13.8, NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	8.15 (1.06, 62.93)	0.0177	
	Number of organs involved at baseline							0.8970
	<=2	13/114 (11.4)	NE (13.8, NE)	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	6.38 (0.81, 50.31)	0.0458	
	>=3	12/102 (11.8)	NE (NE , NE)	1/ 89 (1.1)	NE (NE , NE)	7.89 (1.02, 61.08)	0.0194	
	Baseline CEA							0.3889
	>ULN	16/151 (10.6)	NE (NE , NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	10.06 (1.32, 76.99)	0.0066	
	<=ULN	9/ 65 (13.8)	NE (13.8, NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	3.26 (0.40, 26.52)	0.2428	
	Baseline CRP							0.9900
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	19/137 (13.9)	NE (13.8, NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	4.33 (0.99, 18.99)	0.0352	
	Removal status of primary tumor							0.9871
	Complete resection	13/122 (10.7)	NE (NE , NE)	0/108 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No resection/Partial resection	12/ 94 (12.8)	NE (13.8, NE)	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	3.72 (0.81, 17.01)	0.0697	
	Side of tumor							0.9999
	Left	9/ 80 (11.3)	NE (NE , NE)	0/ 62 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Right	15/109 (13.8)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (NE , NE)	9.95 (1.30, 76.16)	0.0067	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity	Liver metastases 1							0.8769
	Yes	15/131 (11.5)	NE (NE , NE)	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	8.03 (1.04, 62.21)	0.0188	
	No	10/ 85 (11.8)	NE (13.8, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.68 (0.71, 45.25)	0.0652	
	Liver metastases 2							0.9966
	No	10/ 85 (11.8)	NE (13.8, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.68 (0.71, 45.25)	0.0652	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	13/121 (10.7)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	7.66 (0.98, 60.11)	0.0235	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (4.9, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	ECOG PS							0.1660
	0	37/111 (33.3)	NE (10.3, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE , NE)	25.51 (3.49,186.35)	<.0001	
	1	27/105 (25.7)	NE (7.6, NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	4.91 (1.71, 14.08)	0.0011	
	Prior Use of Irinotecan							0.1622
	Yes	34/109 (31.2)	NE (7.6, NE)	1/ 97 (1.0)	NE (NE , NE)	25.61 (3.50,187.34)	<.0001	
	No	30/107 (28.0)	NE (10.3, NE)	4/ 96 (4.2)	NE (NE , NE)	4.95 (1.73, 14.15)	0.0010	
	Cetuximab Source							0.9883
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	60/188 (31.9)	NE (7.7, NE)	5/174 (2.9)	NE (NE , NE)	8.70 (3.49, 21.72)	<.0001	
	Region							0.9998
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	50/140 (35.7)	NE (6.7, NE)	4/116 (3.4)	NE (NE , NE)	8.51 (3.07, 23.61)	<.0001	
	Rest of World	10/ 47 (21.3)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)	8.67 (1.10, 68.51)	0.0143	
	Number of Prior Regimens							0.9840
	1	44/143 (30.8)	NE (10.3, NE)	5/128 (3.9)	NE (NE , NE)	6.57 (2.60, 16.62)	<.0001	
	2+	20/ 73 (27.4)	NE (7.6, NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.1919
	Caucasian	53/181 (29.3)	NE (10.3, NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	11.57 (3.61, 37.13)	<.0001	
	Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	NE (7.6, NE)	2/ 39 (5.1)	NE (NE , NE)	3.31 (0.67, 16.27)	0.1197	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.4136
	<65 years	44/134 (32.8)	NE (NE , NE)	3/127 (2.4)	NE (NE , NE)	12.63 (3.92, 40.71)	<.0001	
	>=65 years	20/ 82 (24.4)	NE (7.7, NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE , NE)	4.30 (0.99, 18.65)	0.0344	
	Gender							0.5274
	Male	27/112 (24.1)	NE (NE , NE)	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	15.80 (2.14,116.66)	0.0003	
	Female	37/104 (35.6)	NE (6.7, NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	7.66 (2.72, 21.57)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.6074
	<=2	33/114 (28.9)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (NE , NE)	7.64 (2.33, 25.05)	<.0001	
	>=3	31/102 (30.4)	NE (6.0, NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	11.38 (2.72, 47.61)	<.0001	
	Baseline CEA							0.9864
	>ULN	44/151 (29.1)	NE (7.6, NE)	5/157 (3.2)	NE (NE , NE)	6.85 (2.71, 17.36)	<.0001	
	<=ULN	20/ 65 (30.8)	NE (10.3, NE)	0/ 36 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CRP							0.8102
	>ULN	18/ 77 (23.4)	NE (5.6, NE)	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	6.75 (1.56, 29.21)	0.0031	
	<=ULN	45/137 (32.8)	NE (10.3, NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	9.99 (3.09, 32.24)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.9856
	Complete resection	38/122 (31.1)	NE (7.6, NE)	0/108 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No resection/Partial resection	26/ 94 (27.7)	NE (10.3, NE)	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	3.71 (1.42, 9.72)	0.0041	
	Side of tumor							0.9998
	Left	24/ 80 (30.0)	NE (7.6, NE)	2/ 62 (3.2)	NE (NE , NE)	7.78 (1.83, 33.08)	0.0010	
	Right	30/109 (27.5)	NE (NE , NE)	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	7.63 (2.32, 25.08)	<.0001	
	Both	4/ 11 (36.4)	7.7 (1.9, 7.7)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Liver metastases 1							0.9921
	Yes	42/131 (32.1)	NE (6.7, NE)	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	8.62 (2.66, 28.00)	<.0001	
	No	22/ 85 (25.9)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE , NE)	8.95 (2.10, 38.16)	0.0003	
	Liver metastases 2							0.9998
	No	22/ 85 (25.9)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE , NE)	8.95 (2.10, 38.16)	0.0003	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	40/121 (33.1)	NE (6.7, NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	8.79 (2.70, 28.60)	<.0001	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (1.9, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders	ECOG PS							0.3138
	0	50/111 (45.0)	10.3 (4.0, NE)	23/ 95 (24.2)	9.9 (9.9, NE)	1.65 (1.00, 2.73)	0.0543	
	1	56/105 (53.3)	2.6 (1.1, NE)	22/ 98 (22.4)	NE (7.7, NE)	2.52 (1.54, 4.14)	0.0002	
	Prior Use of Irinotecan							0.3461
	Yes	53/109 (48.6)	5.7 (2.1, NE)	19/ 97 (19.6)	NE (7.7, NE)	2.44 (1.44, 4.14)	0.0007	
	No	53/107 (49.5)	7.4 (1.6, NE)	26/ 96 (27.1)	9.9 (9.9, NE)	1.79 (1.11, 2.87)	0.0153	
	Cetuximab Source							0.6967
	US-licensed	16/ 28 (57.1)	1.2 (0.3, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (0.7, NE)	2.57 (0.94, 7.02)	0.0547	
	EU-approved	90/188 (47.9)	7.6 (3.3, NE)	40/174 (23.0)	9.9 (7.7, NE)	1.96 (1.34, 2.85)	0.0004	
	Region							0.7022
	North America	17/ 29 (58.6)	1.2 (0.1, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (0.7, NE)	2.68 (0.99, 7.29)	0.0422	
	Europe	72/140 (51.4)	5.3 (2.4, 10.3)	32/116 (27.6)	NE (4.0, NE)	1.71 (1.12, 2.60)	0.0132	
	Rest of World	17/ 47 (36.2)	NE (1.2, NE)	8/ 58 (13.8)	9.9 (7.7, NE)	2.54 (1.09, 5.94)	0.0260	
	Number of Prior Regimens							0.1803
	1	69/143 (48.3)	7.4 (2.8, NE)	33/128 (25.8)	9.9 (9.9, NE)	1.72 (1.13, 2.61)	0.0109	
	2+	37/ 73 (50.7)	7.6 (0.6, NE)	12/ 65 (18.5)	NE (7.7, NE)	3.04 (1.58, 5.86)	0.0005	
	Race							0.9131
	Caucasian	91/181 (50.3)	5.7 (2.3, 14.5)	36/148 (24.3)	NE (NE , NE)	2.07 (1.40, 3.05)	0.0002	
	Non-Caucasian	11/ 28 (39.3)	NE (1.2, NE)	7/ 39 (17.9)	9.9 (7.7, 9.9)	1.86 (0.71, 4.87)	0.1980	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.0552
	<65 years	70/134 (52.2)	3.0 (1.5, NE)	26/127 (20.5)	9.9 (7.7, NE)	2.65 (1.68, 4.17)	<.0001	
	>=65 years	36/ 82 (43.9)	10.3 (3.3, NE)	19/ 66 (28.8)	NE (3.2, NE)	1.31 (0.74, 2.32)	0.3553	
	Gender							0.2201
	Male	51/112 (45.5)	8.4 (2.6, NE)	13/ 82 (15.9)	NE (NE , NE)	2.93 (1.59, 5.39)	0.0003	
	Female	55/104 (52.9)	4.3 (1.2, NE)	32/111 (28.8)	7.7 (3.6, NE)	1.78 (1.14, 2.77)	0.0126	
	Number of organs involved at baseline							0.9175
	<=2	56/114 (49.1)	7.6 (2.3, NE)	23/104 (22.1)	9.9 (7.7, NE)	2.00 (1.22, 3.27)	0.0057	
	>=3	50/102 (49.0)	5.3 (1.6, NE)	22/ 89 (24.7)	NE (NE , NE)	2.10 (1.27, 3.47)	0.0032	
	Baseline CEA							0.2482
	>ULN	66/151 (43.7)	8.4 (5.0, NE)	36/157 (22.9)	NE (NE , NE)	1.75 (1.16, 2.64)	0.0080	
	<=ULN	40/ 65 (61.5)	1.5 (0.6, 5.7)	9/ 36 (25.0)	9.9 (7.7, 9.9)	2.83 (1.37, 5.85)	0.0033	
	Baseline CRP							0.4566
	>ULN	34/ 77 (44.2)	NE (2.3, NE)	20/ 78 (25.6)	NE (3.2, NE)	1.66 (0.95, 2.89)	0.0738	
	<=ULN	71/137 (51.8)	5.7 (1.9, NE)	25/111 (22.5)	9.9 (7.7, NE)	2.25 (1.42, 3.57)	0.0004	
	Removal status of primary tumor							0.6939
	Complete resection	57/122 (46.7)	8.4 (2.2, NE)	22/108 (20.4)	NE (9.9, NE)	2.28 (1.39, 3.75)	0.0008	
	No resection/Partial resection	49/ 94 (52.1)	4.3 (1.9, NE)	23/ 85 (27.1)	7.7 (4.0, NE)	1.86 (1.13, 3.07)	0.0144	
	Side of tumor							0.6117
	Left	45/ 80 (56.3)	3.0 (1.0, 8.4)	17/ 62 (27.4)	NE (NE , NE)	2.14 (1.22, 3.75)	0.0068	
	Right	48/109 (44.0)	14.5 (3.3, NE)	24/102 (23.5)	9.9 (4.0, NE)	1.67 (1.02, 2.75)	0.0426	
	Both	6/ 11 (54.5)	2.3 (0.2, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (1.6, NE)	3.57 (0.89, 14.39)	0.0561	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders	Liver metastases 1							0.8633
	Yes	65/131 (49.6)	5.0 (1.6, NE)	26/114 (22.8)	NE (NE , NE)	2.24 (1.41, 3.54)	0.0005	
	No	41/ 85 (48.2)	7.4 (3.0, NE)	19/ 79 (24.1)	9.9 (7.7, NE)	1.87 (1.08, 3.23)	0.0240	
	Liver metastases 2							0.9968
	No	41/ 85 (48.2)	7.4 (3.0, NE)	19/ 79 (24.1)	9.9 (7.7, NE)	1.87 (1.08, 3.23)	0.0240	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	60/121 (49.6)	5.0 (1.2, NE)	26/111 (23.4)	NE (NE , NE)	2.19 (1.37, 3.48)	0.0008	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache	ECOG PS							0.3165
	0	25/111 (22.5)	NE (NE , NE)	4/ 95 (4.2)	NE (NE , NE)	5.20 (1.80, 15.00)	0.0007	
	1	18/105 (17.1)	NE (NE , NE)	1/ 98 (1.0)	NE (7.7, NE)	15.52 (2.06,116.74)	0.0004	
	Prior Use of Irinotecan							0.3423
	Yes	24/109 (22.0)	NE (NE , NE)	4/ 97 (4.1)	NE (7.7, NE)	5.07 (1.75, 14.71)	0.0010	
	No	19/107 (17.8)	NE (NE , NE)	1/ 96 (1.0)	NE (NE , NE)	16.21 (2.16,121.50)	0.0003	
	Cetuximab Source							0.9880
	US-licensed	7/ 28 (25.0)	NE (8.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	36/188 (19.1)	NE (NE , NE)	5/174 (2.9)	NE (NE , NE)	6.26 (2.45, 16.02)	<.0001	
	Region							0.9002
	North America	8/ 29 (27.6)	NE (8.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	27/140 (19.3)	NE (NE , NE)	3/116 (2.6)	NE (NE , NE)	7.07 (2.14, 23.37)	0.0002	
	Rest of World	8/ 47 (17.0)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	NE (7.7, NE)	4.40 (0.92, 21.04)	0.0441	
	Number of Prior Regimens							0.6154
	1	23/143 (16.1)	NE (NE , NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	9.49 (2.23, 40.44)	0.0002	
	2+	20/ 73 (27.4)	NE (8.8, NE)	3/ 65 (4.6)	NE (7.7, NE)	5.84 (1.72, 19.81)	0.0015	
	Race							0.5039
	Caucasian	34/181 (18.8)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	8.94 (2.74, 29.22)	<.0001	
	Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	NE (NE , NE)	2/ 39 (5.1)	NE (7.7, NE)	4.03 (0.82, 19.79)	0.0653	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.7231
	<65 years	29/134 (21.6)	NE (NE , NE)	4/127 (3.1)	NE (7.7, NE)	6.80 (2.38, 19.42)	<.0001	
	>=65 years	14/ 82 (17.1)	NE (NE , NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE , NE)	9.68 (1.26, 74.31)	0.0078	
	Gender							0.4694
	Male	15/112 (13.4)	NE (NE , NE)	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	4.70 (1.07, 20.74)	0.0245	
	Female	28/104 (26.9)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (7.7, NE)	10.18 (3.08, 33.61)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.9244
	<=2	25/114 (21.9)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (7.7, NE)	7.00 (2.10, 23.34)	0.0003	
	>=3	18/102 (17.6)	NE (NE , NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	7.66 (1.77, 33.10)	0.0014	
	Baseline CEA							0.5155
	>ULN	26/151 (17.2)	NE (NE , NE)	3/157 (1.9)	NE (NE , NE)	8.28 (2.49, 27.50)	<.0001	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	NE (NE , NE)	2/ 36 (5.6)	NE (7.7, NE)	4.61 (1.06, 20.06)	0.0255	
	Baseline CRP							0.8777
	>ULN	8/ 77 (10.4)	NE (NE , NE)	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	7.71 (0.96, 61.92)	0.0237	
	<=ULN	34/137 (24.8)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	6.50 (2.29, 18.40)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.4496
	Complete resection	19/122 (15.6)	NE (NE , NE)	3/108 (2.8)	NE (NE , NE)	5.19 (1.53, 17.65)	0.0035	
	No resection/Partial resection	24/ 94 (25.5)	NE (NE , NE)	2/ 85 (2.4)	NE (7.7, NE)	10.46 (2.46, 44.49)	<.0001	
	Side of tumor							0.7500
	Left	18/ 80 (22.5)	NE (NE , NE)	2/ 62 (3.2)	NE (NE , NE)	6.54 (1.51, 28.37)	0.0041	
	Right	21/109 (19.3)	NE (NE , NE)	2/102 (2.0)	NE (7.7, NE)	9.33 (2.18, 39.98)	0.0003	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (0.3, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.0, NE)	3.33 (0.30, 36.91)	0.2978	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache	Liver metastases 1							0.9600
	Yes	26/131 (19.8)	NE (NE , NE)	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	7.73 (2.33, 25.62)	<.0001	
	No	17/ 85 (20.0)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE , NE)	6.95 (1.60, 30.28)	0.0028	
	Liver metastases 2							0.9930
	No	17/ 85 (20.0)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE , NE)	6.95 (1.60, 30.28)	0.0028	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	23/121 (19.0)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	7.38 (2.21, 24.61)	0.0001	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Restless legs syndrome	ECOG PS							
	0	6/111 (5.4)		0/ 95 (0.0)				
	1	4/105 (3.8)		1/ 98 (1.0)				
	Prior Use of Irinotecan							
	Yes	6/109 (5.5)		0/ 97 (0.0)				
	No	4/107 (3.7)		1/ 96 (1.0)				
	Cetuximab Source							
	US-licensed	4/ 28 (14.3)		1/ 19 (5.3)				
	EU-approved	6/188 (3.2)		0/174 (0.0)				
	Region							
	North America	4/ 29 (13.8)		1/ 19 (5.3)				
	Europe	4/140 (2.9)		0/116 (0.0)				
	Rest of World	2/ 47 (4.3)		0/ 58 (0.0)				
	Number of Prior Regimens							
	1	7/143 (4.9)		1/128 (0.8)				
	2+	3/ 73 (4.1)		0/ 65 (0.0)				
	Race							0.9995
	Caucasian	10/181 (5.5)	NE (NE , NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	6.57 (0.84, 51.62)	0.0396	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							
	<65 years	6/134 (4.5)		0/127 (0.0)				
	>=65 years	4/ 82 (4.9)		1/ 66 (1.5)				
	Gender							
	Male	5/112 (4.5)		0/ 82 (0.0)				
	Female	5/104 (4.8)		1/111 (0.9)				
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	5/114 (4.4)		1/104 (1.0)				
	>=3	5/102 (4.9)		0/ 89 (0.0)				
	Baseline CEA							
	>ULN	7/151 (4.6)		0/157 (0.0)				
	<=ULN	3/ 65 (4.6)		1/ 36 (2.8)				
	Baseline CRP							
	>ULN	2/ 77 (2.6)		0/ 78 (0.0)				
	<=ULN	8/137 (5.8)		1/111 (0.9)				
	Removal status of primary tumor							
	Complete resection	5/122 (4.1)		0/108 (0.0)				
	No resection/Partial resection	5/ 94 (5.3)		1/ 85 (1.2)				
	Side of tumor							
	Left	3/ 80 (3.8)		1/ 62 (1.6)				
	Right	6/109 (5.5)		0/102 (0.0)				
	Both	1/ 11 (9.1)		0/ 19 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Restless legs syndrome	Liver metastases 1							
	Yes	4/131 (3.1)		0/114 (0.0)				
	No	6/ 85 (7.1)		1/ 79 (1.3)				
	Liver metastases 2							
	No	6/ 85 (7.1)		1/ 79 (1.3)				
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)		0/111 (0.0)				
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Pulmonary embolism	ECOG PS							0.9934
	0	0/111 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	1	3/105 (2.9)	NE (NE , NE)	8/ 98 (8.2)	NE (6.7, NE)	0.19 (0.05, 0.72)	0.0072	
	Prior Use of Irinotecan							
	Yes	3/109 (2.8)		6/ 97 (6.2)				
	No	0/107 (0.0)		4/ 96 (4.2)				
	Cetuximab Source							0.5055
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.38 (0.02, 6.62)	0.4915	
	EU-approved	2/188 (1.1)	NE (NE , NE)	9/174 (5.2)	NE (NE , NE)	0.12 (0.03, 0.57)	0.0017	
	Region							
	North America	1/ 29 (3.4)		1/ 19 (5.3)				
	Europe	0/140 (0.0)		9/116 (7.8)				
	Rest of World	2/ 47 (4.3)		0/ 58 (0.0)				
	Number of Prior Regimens							
	1	1/143 (0.7)		6/128 (4.7)				
	2+	2/ 73 (2.7)		4/ 65 (6.2)				
	Race							0.2438
	Caucasian	2/181 (1.1)	NE (NE , NE)	9/148 (6.1)	NE (NE , NE)	0.11 (0.02, 0.51)	0.0008	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (NE , NE)	0.85 (0.05, 13.80)	0.9066	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9912
	<65 years	2/134 (1.5)	NE (NE , NE)	10/127 (7.9)	NE (NE , NE)	0.12 (0.03, 0.54)	0.0012	
	>=65 years	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							
	Male	2/112 (1.8)		3/ 82 (3.7)				
	Female	1/104 (1.0)		7/111 (6.3)				
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	0/114 (0.0)		8/104 (7.7)				
	>=3	3/102 (2.9)		2/ 89 (2.2)				
	Baseline CEA							0.5036
	>ULN	2/151 (1.3)	NE (NE , NE)	9/157 (5.7)	NE (NE , NE)	0.12 (0.03, 0.59)	0.0024	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	0.42 (0.03, 6.91)	0.5353	
	Baseline CRP							
	>ULN	2/ 77 (2.6)		5/ 78 (6.4)				
	<=ULN	0/137 (0.0)		4/111 (3.6)				
	Removal status of primary tumor							
	Complete resection	1/122 (0.8)		6/108 (5.6)				
	No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)		4/ 85 (4.7)				
	Side of tumor							
	Left	1/ 80 (1.3)		4/ 62 (6.5)				
	Right	2/109 (1.8)		6/102 (5.9)				
	Both	0/ 11 (0.0)		0/ 19 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Pulmonary embolism	Liver metastases 1							
	Yes	1/131 (0.8)		6/114 (5.3)				
	No	2/ 85 (2.4)		4/ 79 (5.1)				
	Liver metastases 2							
	No	2/ 85 (2.4)		4/ 79 (5.1)				
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)		6/111 (5.4)				
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	ECOG PS							0.8777
	0	90/111 (81.1)	0.8 (0.6, 1.2)	73/ 95 (76.8)	0.5 (0.4, 0.6)	0.71 (0.51, 0.97)	0.0337	
	1	74/105 (70.5)	1.0 (0.6, 1.6)	68/ 98 (69.4)	0.5 (0.4, 0.7)	0.72 (0.51, 1.01)	0.0617	
	Prior Use of Irinotecan							0.4463
	Yes	84/109 (77.1)	0.9 (0.6, 1.2)	68/ 97 (70.1)	0.5 (0.4, 0.6)	0.77 (0.55, 1.07)	0.1292	
	No	80/107 (74.8)	0.9 (0.6, 1.5)	73/ 96 (76.0)	0.5 (0.4, 0.7)	0.66 (0.48, 0.92)	0.0140	
	Cetuximab Source							0.0981
	US-licensed	24/ 28 (85.7)	0.7 (0.1, 1.9)	13/ 19 (68.4)	0.9 (0.5, NE)	1.14 (0.57, 2.27)	0.7042	
	EU-approved	140/188 (74.5)	0.9 (0.7, 1.3)	128/174 (73.6)	0.5 (0.4, 0.5)	0.67 (0.52, 0.86)	0.0017	
	Region							0.1884
	North America	25/ 29 (86.2)	0.5 (0.1, 1.9)	13/ 19 (68.4)	0.9 (0.5, NE)	1.17 (0.59, 2.33)	0.6336	
	Europe	108/140 (77.1)	0.8 (0.6, 1.2)	88/116 (75.9)	0.4 (0.3, 0.5)	0.66 (0.49, 0.89)	0.0060	
	Rest of World	31/ 47 (66.0)	1.1 (0.7, 1.8)	40/ 58 (69.0)	0.5 (0.4, 0.7)	0.63 (0.39, 1.02)	0.0591	
	Number of Prior Regimens							0.5527
	1	109/143 (76.2)	0.8 (0.6, 1.3)	98/128 (76.6)	0.5 (0.4, 0.5)	0.69 (0.52, 0.91)	0.0102	
	2+	55/ 73 (75.3)	1.0 (0.7, 1.8)	43/ 65 (66.2)	0.5 (0.4, 1.0)	0.76 (0.50, 1.15)	0.2085	
	Race							0.0946
	Caucasian	143/181 (79.0)	0.8 (0.5, 1.0)	110/148 (74.3)	0.4 (0.4, 0.5)	0.75 (0.58, 0.97)	0.0311	
	Non-Caucasian	15/ 28 (53.6)	3.7 (0.7, NE)	28/ 39 (71.8)	0.5 (0.5, 0.8)	0.40 (0.20, 0.78)	0.0058	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.5384
	<65 years	107/134 (79.9)	0.7 (0.6, 1.0)	97/127 (76.4)	0.4 (0.4, 0.5)	0.68 (0.51, 0.91)	0.0093	
	>=65 years	57/ 82 (69.5)	1.2 (0.7, 2.0)	44/ 66 (66.7)	0.8 (0.5, 1.0)	0.77 (0.51, 1.16)	0.2158	
	Gender							0.0671
	Male	83/112 (74.1)	1.1 (0.6, 1.8)	63/ 82 (76.8)	0.4 (0.3, 0.5)	0.56 (0.40, 0.79)	0.0011	
	Female	81/104 (77.9)	0.7 (0.5, 1.0)	78/111 (70.3)	0.5 (0.4, 0.8)	0.87 (0.63, 1.20)	0.3990	
	Number of organs involved at baseline							0.7500
	<=2	87/114 (76.3)	0.8 (0.5, 1.4)	75/104 (72.1)	0.5 (0.4, 0.7)	0.74 (0.54, 1.01)	0.0638	
	>=3	77/102 (75.5)	0.9 (0.6, 1.3)	66/ 89 (74.2)	0.5 (0.4, 0.6)	0.68 (0.48, 0.96)	0.0264	
	Baseline CEA							0.6755
	>ULN	111/151 (73.5)	1.1 (0.8, 1.6)	111/157 (70.7)	0.5 (0.4, 0.7)	0.67 (0.51, 0.88)	0.0045	
	<=ULN	53/ 65 (81.5)	0.5 (0.4, 0.7)	30/ 36 (83.3)	0.5 (0.3, 0.6)	0.76 (0.48, 1.20)	0.2432	
	Baseline CRP							0.6794
	>ULN	51/ 77 (66.2)	1.6 (0.9, 2.8)	48/ 78 (61.5)	0.7 (0.5, 1.0)	0.67 (0.45, 1.02)	0.0641	
	<=ULN	111/137 (81.0)	0.7 (0.5, 0.9)	90/111 (81.1)	0.4 (0.3, 0.5)	0.68 (0.51, 0.90)	0.0088	
	Removal status of primary tumor							0.8492
	Complete resection	92/122 (75.4)	0.9 (0.6, 1.3)	80/108 (74.1)	0.5 (0.4, 0.7)	0.69 (0.51, 0.94)	0.0209	
	No resection/Partial resection	72/ 94 (76.6)	0.9 (0.6, 1.4)	61/ 85 (71.8)	0.5 (0.4, 0.6)	0.73 (0.52, 1.04)	0.0868	
	Side of tumor							0.5520
	Left	63/ 80 (78.8)	0.6 (0.5, 0.9)	44/ 62 (71.0)	0.5 (0.3, 0.7)	0.89 (0.60, 1.32)	0.5734	
	Right	84/109 (77.1)	1.0 (0.6, 1.5)	78/102 (76.5)	0.5 (0.4, 0.6)	0.61 (0.44, 0.85)	0.0032	
	Both	7/ 11 (63.6)	1.0 (0.5, NE)	11/ 19 (57.9)	1.0 (0.3, NE)	0.74 (0.27, 2.00)	0.5511	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Liver metastases 1							0.5453
	Yes	100/131 (76.3)	0.9 (0.6, 1.3)	78/114 (68.4)	0.5 (0.4, 0.7)	0.78 (0.57, 1.05)	0.1085	
	No	64/ 85 (75.3)	0.9 (0.5, 1.4)	63/ 79 (79.7)	0.5 (0.4, 0.6)	0.64 (0.44, 0.91)	0.0150	
	Liver metastases 2							0.8571
	No	64/ 85 (75.3)	0.9 (0.5, 1.4)	63/ 79 (79.7)	0.5 (0.4, 0.6)	0.64 (0.44, 0.91)	0.0150	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	91/121 (75.2)	0.9 (0.6, 1.3)	75/111 (67.6)	0.5 (0.4, 0.8)	0.76 (0.56, 1.05)	0.0989	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	7/ 8 (87.5)	0.6 (0.0, 1.5)	2/ 2 (100.0)	0.5 (0.2, 0.8)	0.64 (0.12, 3.33)	0.5928	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Alopecia	ECOG PS							0.9173
	0	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	13/ 95 (13.7)	NE (NE , NE)	0.18 (0.06, 0.50)	0.0003	
	1	3/105 (2.9)	NE (NE , NE)	8/ 98 (8.2)	NE (NE , NE)	0.21 (0.05, 0.81)	0.0133	
	Prior Use of Irinotecan							0.1842
	Yes	3/109 (2.8)	NE (NE , NE)	3/ 97 (3.1)	NE (NE , NE)	0.58 (0.11, 3.04)	0.5190	
	No	6/107 (5.6)	NE (NE , NE)	18/ 96 (18.8)	NE (4.9, NE)	0.14 (0.05, 0.36)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.6341
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.33 (0.02, 6.48)	0.4528	
	EU-approved	8/188 (4.3)	NE (NE , NE)	20/174 (11.5)	NE (NE , NE)	0.19 (0.08, 0.44)	<.0001	
	Region							0.6652
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.32 (0.02, 6.23)	0.4343	
	Europe	7/140 (5.0)	NE (NE , NE)	14/116 (12.1)	NE (NE , NE)	0.23 (0.09, 0.59)	0.0011	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	6/ 58 (10.3)	NE (NE , NE)	0.09 (0.01, 0.79)	0.0092	
	Number of Prior Regimens							0.8490
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	17/128 (13.3)	NE (NE , NE)	0.19 (0.08, 0.48)	0.0001	
	2+	2/ 73 (2.7)	NE (NE , NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.04, 1.29)	0.0718	
	Race							0.9913
	Caucasian	8/181 (4.4)	NE (NE , NE)	18/148 (12.2)	NE (NE , NE)	0.20 (0.08, 0.47)	<.0001	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 39 (7.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.8431
	<65 years	5/134 (3.7)	NE (NE , NE)	12/127 (9.4)	NE (NE , NE)	0.21 (0.07, 0.62)	0.0021	
	>=65 years	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	9/ 66 (13.6)	NE (4.9, NE)	0.17 (0.05, 0.59)	0.0021	
	Gender							0.4023
	Male	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	0.12 (0.02, 0.60)	0.0025	
	Female	7/104 (6.7)	NE (NE , NE)	14/111 (12.6)	NE (5.1, NE)	0.25 (0.10, 0.66)	0.0027	
	Number of organs involved at baseline							0.8407
	<=2	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	11/104 (10.6)	NE (5.1, NE)	0.18 (0.06, 0.54)	0.0010	
	>=3	4/102 (3.9)	NE (NE , NE)	10/ 89 (11.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.71)	0.0057	
	Baseline CEA							0.3833
	>ULN	4/151 (2.6)	NE (NE , NE)	15/157 (9.6)	NE (NE , NE)	0.17 (0.06, 0.54)	0.0008	
	<=ULN	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	6/ 36 (16.7)	NE (4.9, NE)	0.25 (0.08, 0.83)	0.0146	
	Baseline CRP							0.6999
	>ULN	2/ 77 (2.6)	NE (NE , NE)	8/ 78 (10.3)	NE (5.1, NE)	0.17 (0.04, 0.83)	0.0140	
	<=ULN	7/137 (5.1)	NE (NE , NE)	13/111 (11.7)	NE (NE , NE)	0.20 (0.08, 0.53)	0.0004	
	Removal status of primary tumor							0.3290
	Complete resection	7/122 (5.7)	NE (NE , NE)	12/108 (11.1)	NE (NE , NE)	0.25 (0.09, 0.65)	0.0027	
	No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)	NE (NE , NE)	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	0.12 (0.02, 0.56)	0.0017	
	Side of tumor							0.9174
	Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	6/ 62 (9.7)	NE (3.7, NE)	0.17 (0.04, 0.69)	0.0062	
	Right	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)	11/102 (10.8)	NE (NE , NE)	0.28 (0.10, 0.79)	0.0110	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Alopecia	Liver metastases 1							0.6738
	Yes	3/131 (2.3)	NE (NE , NE)	7/114 (6.1)	NE (NE , NE)	0.18 (0.04, 0.76)	0.0109	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	14/ 79 (17.7)	NE (NE , NE)	0.25 (0.09, 0.66)	0.0028	
	Liver metastases 2							0.9814
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	14/ 79 (17.7)	NE (NE , NE)	0.25 (0.09, 0.66)	0.0028	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	0.21 (0.05, 0.93)	0.0277	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dermatitis acneiform	ECOG PS							0.5804
	0	33/111 (29.7)	NE (13.0, NE)	40/ 95 (42.1)	3.7 (1.6, NE)	0.49 (0.31, 0.79)	0.0029	
	1	32/105 (30.5)	NE (NE , NE)	37/ 98 (37.8)	NE (1.9, NE)	0.62 (0.38, 1.00)	0.0483	
	Prior Use of Irinotecan							0.0782
	Yes	28/109 (25.7)	13.0 (13.0, NE)	42/ 97 (43.3)	3.7 (1.4, NE)	0.38 (0.23, 0.63)	0.0001	
	No	37/107 (34.6)	NE (NE , NE)	35/ 96 (36.5)	NE (2.8, NE)	0.77 (0.48, 1.23)	0.2729	
	Cetuximab Source							0.6002
	US-licensed	9/ 28 (32.1)	NE (1.9, NE)	10/ 19 (52.6)	0.9 (0.5, NE)	0.42 (0.17, 1.06)	0.0609	
	EU-approved	56/188 (29.8)	NE (13.0, NE)	67/174 (38.5)	NE (2.8, NE)	0.57 (0.40, 0.82)	0.0023	
	Region							0.8096
	North America	9/ 29 (31.0)	NE (2.8, NE)	10/ 19 (52.6)	0.9 (0.5, NE)	0.40 (0.16, 1.02)	0.0489	
	Europe	42/140 (30.0)	NE (13.0, NE)	46/116 (39.7)	NE (2.8, NE)	0.57 (0.37, 0.88)	0.0095	
	Rest of World	14/ 47 (29.8)	NE (5.9, NE)	21/ 58 (36.2)	NE (0.8, NE)	0.57 (0.28, 1.13)	0.1054	
	Number of Prior Regimens							0.2284
	1	48/143 (33.6)	13.0 (13.0, NE)	52/128 (40.6)	NE (1.9, NE)	0.65 (0.43, 0.96)	0.0310	
	2+	17/ 73 (23.3)	NE (NE , NE)	25/ 65 (38.5)	NE (1.5, NE)	0.41 (0.22, 0.78)	0.0047	
	Race							0.6800
	Caucasian	59/181 (32.6)	NE (13.0, NE)	62/148 (41.9)	NE (1.9, NE)	0.59 (0.41, 0.84)	0.0037	
	Non-Caucasian	6/ 28 (21.4)	NE (6.3, NE)	13/ 39 (33.3)	NE (0.8, NE)	0.44 (0.16, 1.20)	0.1013	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.0146
	<65 years	41/134 (30.6)	13.0 (13.0, NE)	62/127 (48.8)	1.9 (0.5, NE)	0.44 (0.29, 0.66)	<.0001	
	>=65 years	24/ 82 (29.3)	NE (NE , NE)	15/ 66 (22.7)	NE (3.7, NE)	1.03 (0.53, 1.98)	0.9330	
	Gender							0.8048
	Male	36/112 (32.1)	NE (8.6, NE)	34/ 82 (41.5)	NE (1.6, NE)	0.57 (0.35, 0.91)	0.0187	
	Female	29/104 (27.9)	13.0 (13.0, NE)	43/111 (38.7)	NE (3.4, NE)	0.53 (0.33, 0.86)	0.0097	
	Number of organs involved at baseline							0.6781
	<=2	36/114 (31.6)	13.0 (13.0, NE)	40/104 (38.5)	NE (2.1, NE)	0.63 (0.40, 0.99)	0.0435	
	>=3	29/102 (28.4)	NE (NE , NE)	37/ 89 (41.6)	3.4 (1.6, NE)	0.49 (0.30, 0.80)	0.0040	
	Baseline CEA							0.5523
	>ULN	43/151 (28.5)	NE (NE , NE)	59/157 (37.6)	NE (2.8, NE)	0.56 (0.37, 0.84)	0.0041	
	<=ULN	22/ 65 (33.8)	13.0 (8.6, NE)	18/ 36 (50.0)	3.4 (0.4, NE)	0.47 (0.25, 0.90)	0.0192	
	Baseline CRP							0.2820
	>ULN	21/ 77 (27.3)	NE (NE , NE)	24/ 78 (30.8)	NE (3.4, NE)	0.68 (0.38, 1.24)	0.2085	
	<=ULN	44/137 (32.1)	NE (13.0, NE)	51/111 (45.9)	3.7 (0.9, NE)	0.51 (0.34, 0.77)	0.0011	
	Removal status of primary tumor							0.4858
	Complete resection	40/122 (32.8)	NE (8.6, NE)	43/108 (39.8)	NE (2.1, NE)	0.60 (0.39, 0.93)	0.0214	
	No resection/Partial resection	25/ 94 (26.6)	13.0 (13.0, NE)	34/ 85 (40.0)	NE (1.5, NE)	0.50 (0.29, 0.84)	0.0081	
	Side of tumor							0.2998
	Left	29/ 80 (36.3)	NE (8.6, NE)	23/ 62 (37.1)	NE (1.9, NE)	0.78 (0.45, 1.36)	0.3878	
	Right	33/109 (30.3)	13.0 (13.0, NE)	44/102 (43.1)	3.7 (1.4, NE)	0.47 (0.30, 0.76)	0.0015	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (NE , NE)	6/ 19 (31.6)	NE (1.6, NE)	0.21 (0.02, 1.76)	0.1139	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dermatitis acneiform	Liver metastases 1							0.9396
	Yes	38/131 (29.0)	NE (NE , NE)	43/114 (37.7)	NE (2.1, NE)	0.58 (0.37, 0.91)	0.0158	
	No	27/ 85 (31.8)	13.0 (13.0, NE)	34/ 79 (43.0)	3.7 (1.4, NE)	0.55 (0.33, 0.92)	0.0207	
	Liver metastases 2							0.4689
	No	27/ 85 (31.8)	13.0 (13.0, NE)	34/ 79 (43.0)	3.7 (1.4, NE)	0.55 (0.33, 0.92)	0.0207	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	34/121 (28.1)	NE (NE , NE)	41/111 (36.9)	NE (2.1, NE)	0.58 (0.36, 0.91)	0.0180	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.3, NE)	2/ 2 (100.0)	0.5 (0.2, 0.8)	0.26 (0.04, 1.57)	0.1139	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	ECOG PS							0.1468
	0	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	9/ 95 (9.5)	NE (NE , NE)	0.25 (0.08, 0.84)	0.0166	
	1	7/105 (6.7)	NE (NE , NE)	6/ 98 (6.1)	NE (NE , NE)	0.79 (0.26, 2.40)	0.6828	
	Prior Use of Irinotecan							0.4175
	Yes	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	5/ 97 (5.2)	NE (NE , NE)	0.28 (0.05, 1.47)	0.1099	
	No	9/107 (8.4)	NE (NE , NE)	10/ 96 (10.4)	NE (NE , NE)	0.53 (0.21, 1.35)	0.1770	
	Cetuximab Source							0.9903
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	10/188 (5.3)	NE (NE , NE)	15/174 (8.6)	NE (NE , NE)	0.41 (0.18, 0.94)	0.0308	
	Region							0.8495
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	7/140 (5.0)	NE (NE , NE)	8/116 (6.9)	NE (NE , NE)	0.50 (0.17, 1.41)	0.1812	
	Rest of World	3/ 47 (6.4)	NE (NE , NE)	7/ 58 (12.1)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.41)	0.1272	
	Number of Prior Regimens							0.1700
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	13/128 (10.2)	NE (NE , NE)	0.33 (0.13, 0.84)	0.0157	
	2+	4/ 73 (5.5)	NE (NE , NE)	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	1.28 (0.23, 7.10)	0.7783	
	Race							0.5825
	Caucasian	9/181 (5.0)	NE (NE , NE)	10/148 (6.8)	NE (NE , NE)	0.51 (0.20, 1.29)	0.1469	
	Non-Caucasian	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	5/ 39 (12.8)	NE (NE , NE)	0.38 (0.07, 1.97)	0.2305	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.3885
	<65 years	5/134 (3.7)	NE (NE , NE)	10/127 (7.9)	NE (NE , NE)	0.30 (0.10, 0.90)	0.0233	
	>=65 years	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)	5/ 66 (7.6)	NE (NE , NE)	0.75 (0.23, 2.50)	0.6386	
	Gender							0.5323
	Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.53)	0.1513	
	Female	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.52 (0.20, 1.36)	0.1758	
	Number of organs involved at baseline							0.5837
	<=2	8/114 (7.0)	NE (NE , NE)	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	0.47 (0.17, 1.28)	0.1322	
	>=3	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.44)	0.1324	
	Baseline CEA							0.4367
	>ULN	5/151 (3.3)	NE (NE , NE)	11/157 (7.0)	NE (NE , NE)	0.33 (0.11, 0.97)	0.0352	
	<=ULN	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	4/ 36 (11.1)	NE (NE , NE)	0.63 (0.18, 2.24)	0.4692	
	Baseline CRP							0.0353
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	1.60 (0.31, 8.37)	0.5728	
	<=ULN	6/137 (4.4)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.29 (0.11, 0.80)	0.0112	
	Removal status of primary tumor							0.3714
	Complete resection	8/122 (6.6)	NE (NE , NE)	8/108 (7.4)	NE (NE , NE)	0.63 (0.23, 1.72)	0.3613	
	No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (NE , NE)	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	0.27 (0.07, 1.05)	0.0434	
	Side of tumor							0.7512
	Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)	0.33 (0.08, 1.43)	0.1216	
	Right	7/109 (6.4)	NE (NE , NE)	7/102 (6.9)	NE (NE , NE)	0.58 (0.20, 1.71)	0.3166	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Liver metastases 1							0.6696
	Yes	4/131 (3.1)	NE (NE , NE)	6/114 (5.3)	NE (NE , NE)	0.48 (0.13, 1.70)	0.2419	
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.18, 1.38)	0.1742	
	Liver metastases 2							0.9324
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.18, 1.38)	0.1742	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)	NE (NE , NE)	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.14, 1.78)	0.2760	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin fissures	ECOG PS							0.5946
	0	8/111 (7.2)	NE (NE , NE)	10/ 95 (10.5)	NE (6.2, NE)	0.30 (0.11, 0.81)	0.0122	
	1	1/105 (1.0)	NE (NE , NE)	3/ 98 (3.1)	NE (NE , NE)	0.15 (0.02, 1.55)	0.0726	
	Prior Use of Irinotecan							0.9625
	Yes	5/109 (4.6)	NE (NE , NE)	7/ 97 (7.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.71)	0.0066	
	No	4/107 (3.7)	NE (NE , NE)	6/ 96 (6.3)	NE (NE , NE)	0.35 (0.09, 1.29)	0.1011	
	Cetuximab Source							0.9997
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	9/188 (4.8)	NE (NE , NE)	13/174 (7.5)	NE (NE , NE)	0.30 (0.12, 0.72)	0.0046	
	Region							1.0000
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	9/140 (6.4)	NE (NE , NE)	13/116 (11.2)	NE (6.2, NE)	0.25 (0.10, 0.62)	0.0015	
	Rest of World	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 58 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Number of Prior Regimens							0.1432
	1	5/143 (3.5)	NE (NE , NE)	11/128 (8.6)	NE (NE , NE)	0.21 (0.07, 0.62)	0.0022	
	2+	4/ 73 (5.5)	NE (9.7, NE)	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	0.55 (0.10, 3.20)	0.5052	
	Race							0.9996
	Caucasian	6/181 (3.3)	NE (NE , NE)	11/148 (7.4)	NE (NE , NE)	0.23 (0.08, 0.65)	0.0028	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9875
	<65 years	9/134 (6.7)	NE (NE , NE)	6/127 (4.7)	NE (NE , NE)	0.67 (0.23, 1.93)	0.4527	
	>=65 years	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	7/ 66 (10.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.6697
	Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	0.25 (0.06, 1.09)	0.0482	
	Female	6/104 (5.8)	NE (NE , NE)	8/111 (7.2)	NE (6.2, NE)	0.32 (0.11, 0.96)	0.0338	
	Number of organs involved at baseline							0.1972
	<=2	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (6.2, NE)	0.44 (0.10, 1.95)	0.2670	
	>=3	4/102 (3.9)	NE (NE , NE)	10/ 89 (11.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.71)	0.0058	
	Baseline CEA							0.5119
	>ULN	7/151 (4.6)	NE (NE , NE)	12/157 (7.6)	NE (6.2, NE)	0.25 (0.10, 0.68)	0.0037	
	<=ULN	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	0.55 (0.05, 6.64)	0.6321	
	Baseline CRP							0.9539
	>ULN	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	0.42 (0.04, 4.64)	0.4655	
	<=ULN	8/137 (5.8)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	0.24 (0.10, 0.63)	0.0018	
	Removal status of primary tumor							0.2359
	Complete resection	6/122 (4.9)	NE (NE , NE)	5/108 (4.6)	NE (NE , NE)	0.42 (0.13, 1.44)	0.1579	
	No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (NE , NE)	8/ 85 (9.4)	NE (6.2, NE)	0.18 (0.05, 0.72)	0.0073	
	Side of tumor							0.6848
	Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	2/ 62 (3.2)	NE (NE , NE)	0.60 (0.10, 3.76)	0.5803	
	Right	5/109 (4.6)	NE (NE , NE)	9/102 (8.8)	NE (6.2, NE)	0.21 (0.07, 0.66)	0.0039	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (1.9, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin fissures	Liver metastases 1							0.7101
	Yes	3/131 (2.3)	NE (NE , NE)	4/114 (3.5)	NE (NE , NE)	0.18 (0.04, 0.90)	0.0234	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.38 (0.13, 1.10)	0.0639	
	Liver metastases 2							0.9443
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.38 (0.13, 1.10)	0.0639	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	0.19 (0.04, 0.92)	0.0261	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin hyperpigmentation	ECOG PS							0.9900
	0	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	3.67 (0.81, 16.65)	0.0717	
	1	5/105 (4.8)	NE (NE , NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Prior Use of Irinotecan							0.9892
	Yes	11/109 (10.1)	NE (NE , NE)	0/ 97 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	5/107 (4.7)	NE (NE , NE)	2/ 96 (2.1)	NE (NE , NE)	1.79 (0.34, 9.35)	0.4820	
	Cetuximab Source							0.9936
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	15/188 (8.0)	NE (NE , NE)	2/174 (1.1)	NE (NE , NE)	5.40 (1.23, 23.71)	0.0123	
	Region							
	North America	1/ 29 (3.4)		0/ 19 (0.0)				
	Europe	7/140 (5.0)		2/116 (1.7)				
	Rest of World	8/ 47 (17.0)		0/ 58 (0.0)				
	Number of Prior Regimens							0.9912
	1	11/143 (7.7)	NE (NE , NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	3.78 (0.83, 17.15)	0.0643	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.9924
	Caucasian	11/181 (6.1)	NE (NE , NE)	2/148 (1.4)	NE (NE , NE)	3.29 (0.72, 14.97)	0.1022	
	Non-Caucasian	5/ 28 (17.9)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9870
	<65 years	15/134 (11.2)	NE (NE , NE)	0/127 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	>=65 years	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE , NE)	0.19 (0.02, 2.13)	0.1328	
	Gender							0.9898
	Male	7/112 (6.3)	NE (NE , NE)	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	3.63 (0.78, 16.94)	0.0796	
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	8/114 (7.0)		1/104 (1.0)				
	>=3	8/102 (7.8)		1/ 89 (1.1)				
	Baseline CEA							0.3734
	>ULN	11/151 (7.3)	NE (NE , NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	8.72 (1.12, 67.81)	0.0128	
	<=ULN	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	2.36 (0.27, 20.35)	0.4202	
	Baseline CRP							0.9925
	>ULN	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	15/137 (10.9)	NE (NE , NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	4.96 (1.13, 21.81)	0.0187	
	Removal status of primary tumor							0.7300
	Complete resection	10/122 (8.2)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	6.79 (0.86, 53.40)	0.0353	
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	4.35 (0.52, 36.29)	0.1385	
	Side of tumor							0.8656
	Left	10/ 80 (12.5)	NE (NE , NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	6.99 (0.89, 54.79)	0.0314	
	Right	4/109 (3.7)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (NE , NE)	2.36 (0.26, 21.43)	0.4307	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (0.7, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

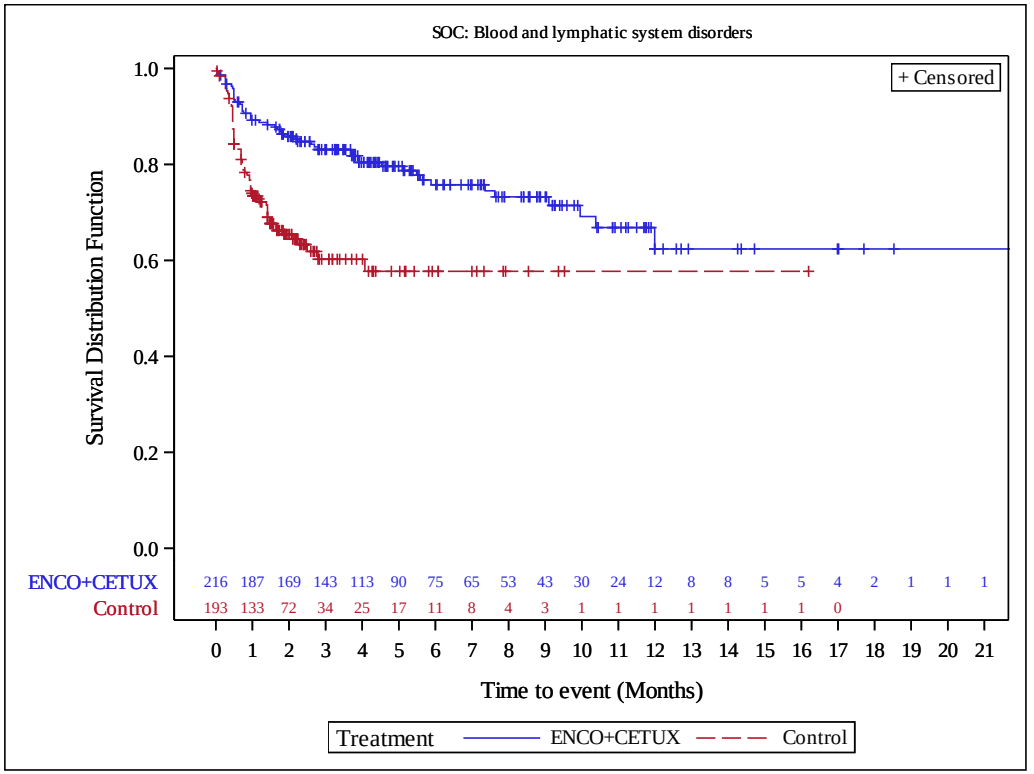
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin hyperpigmentation	Liver metastases 1							0.8916
	Yes	10/131 (7.6)	NE (NE , NE)	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	5.81 (0.74, 45.82)	0.0594	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.14 (0.62, 42.82)	0.0914	
	Liver metastases 2							0.9856
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.14 (0.62, 42.82)	0.0914	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	10/121 (8.3)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	6.11 (0.77, 48.19)	0.0509	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

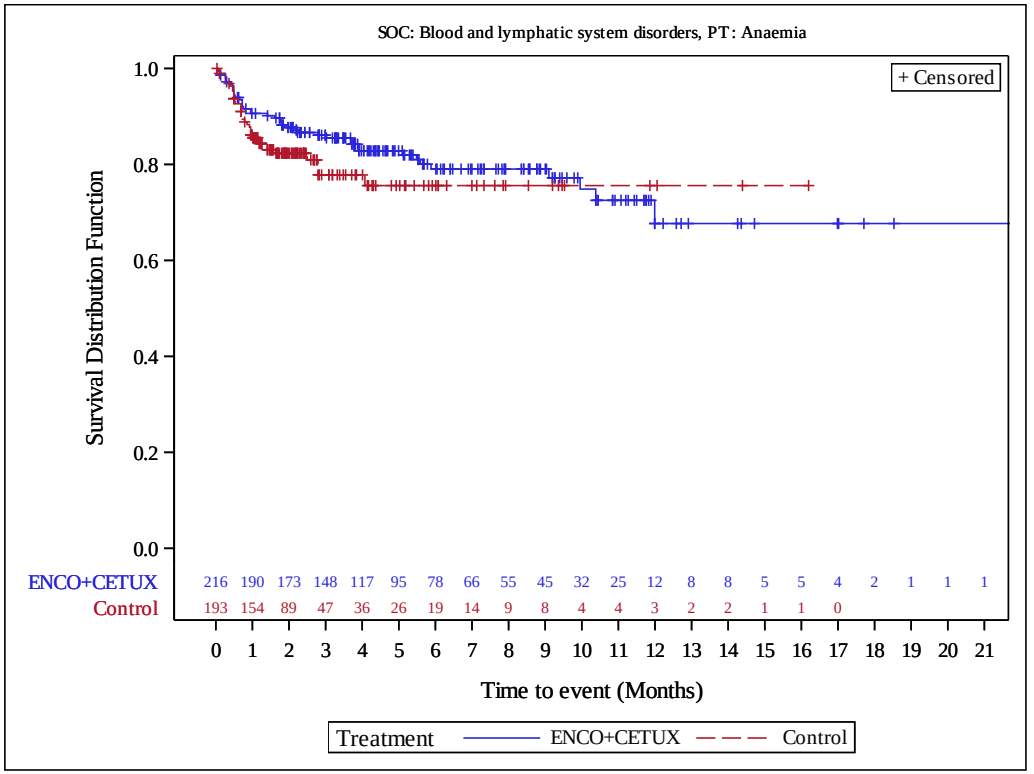
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



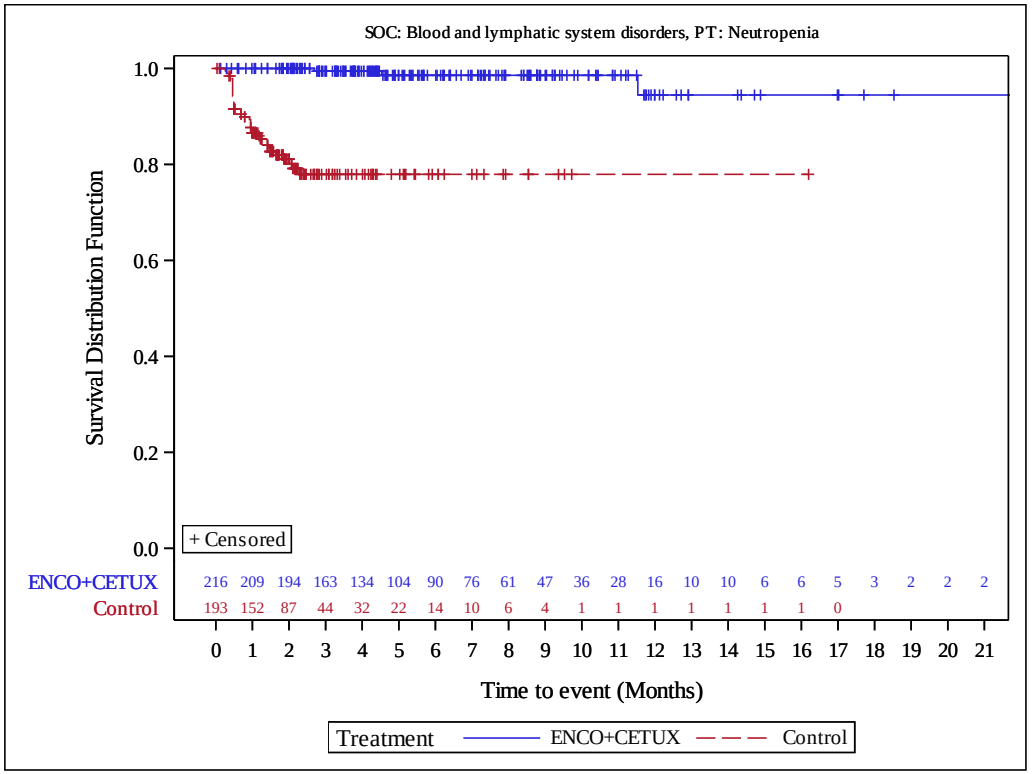
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



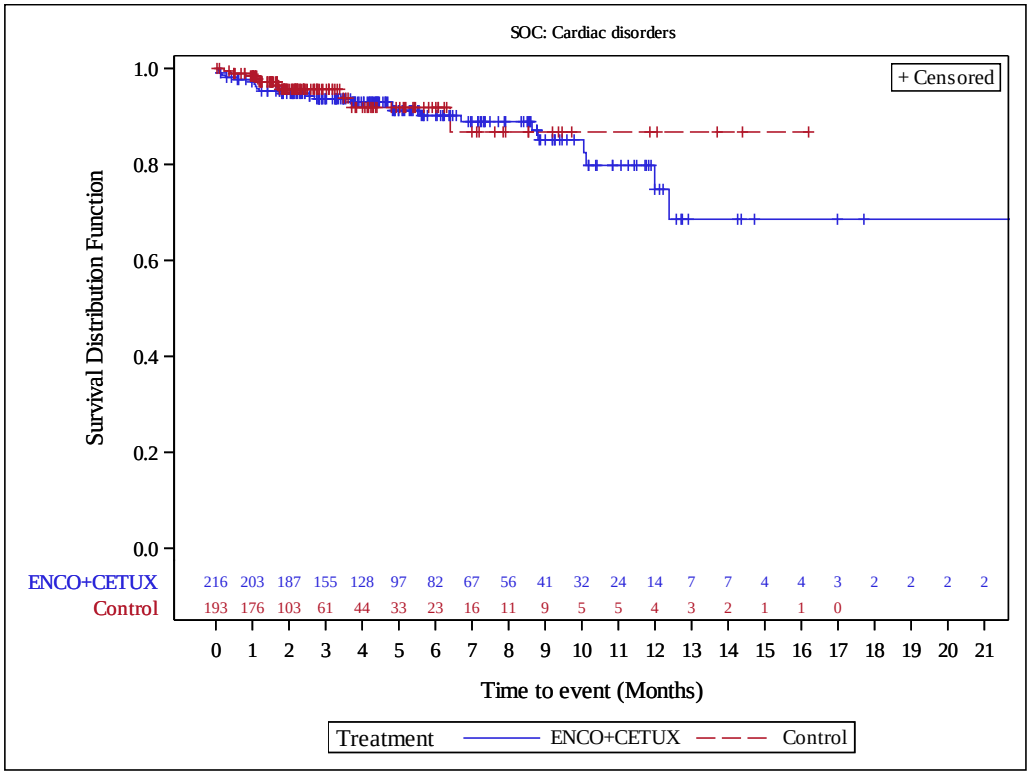
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



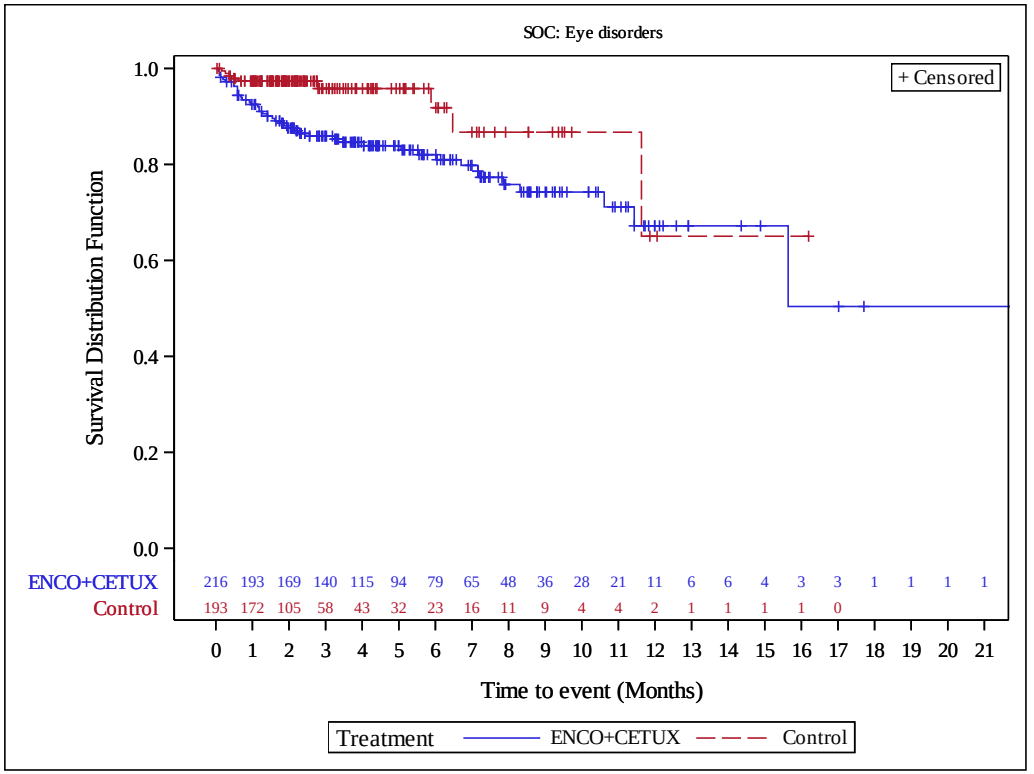
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



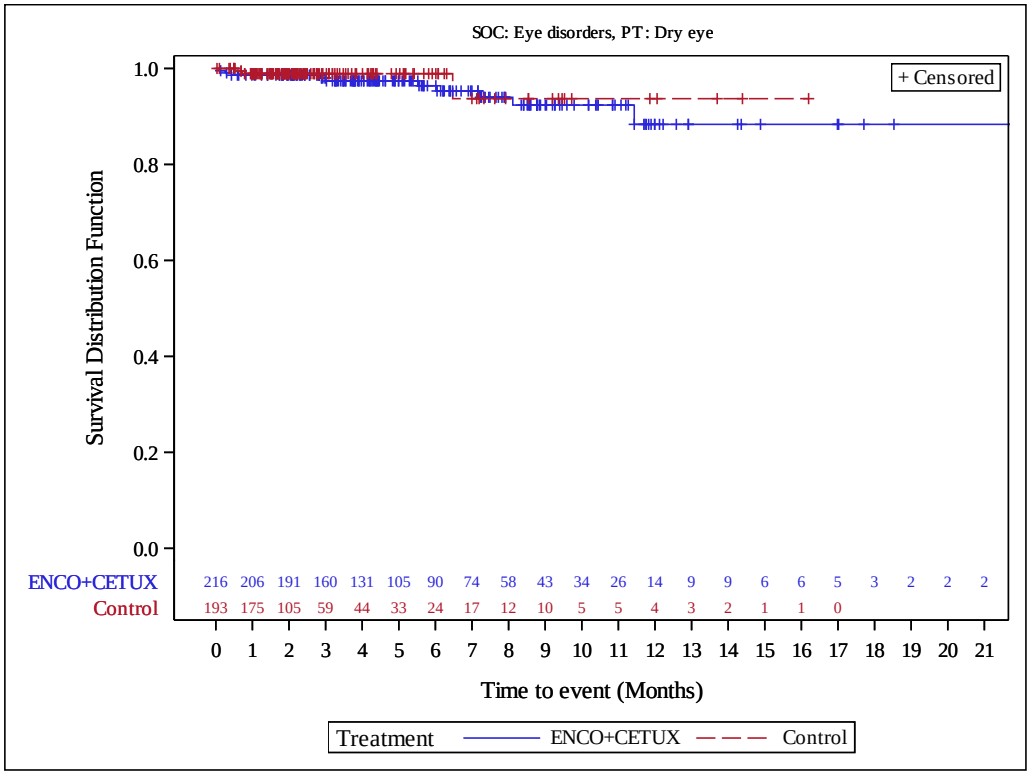
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



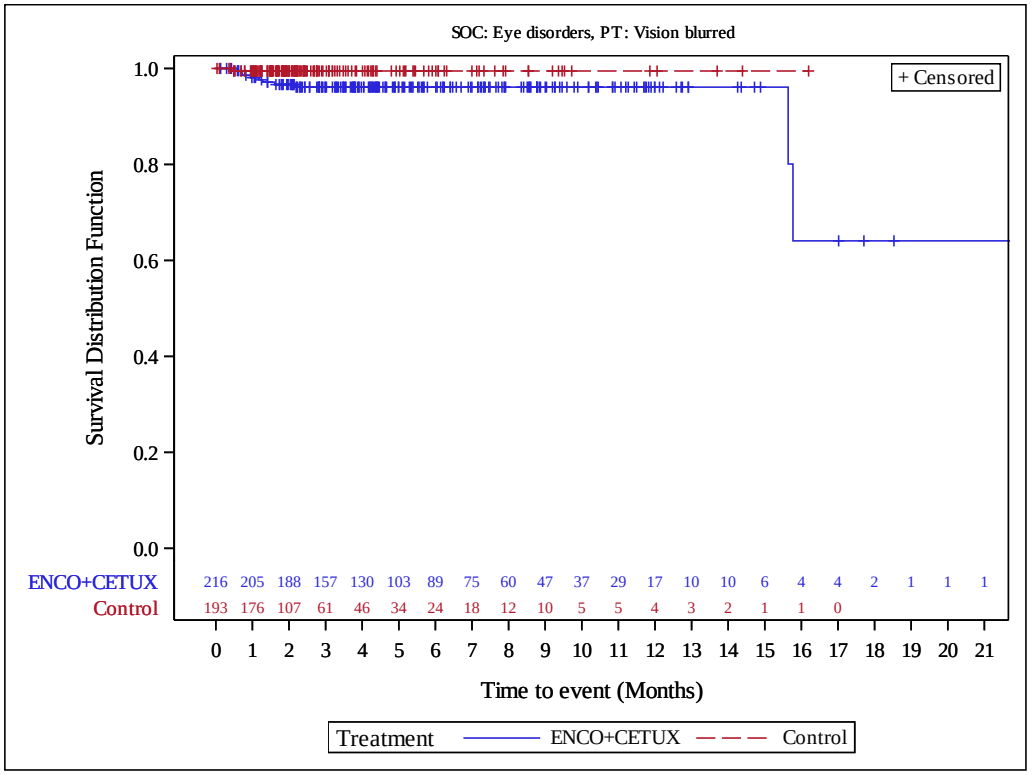
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



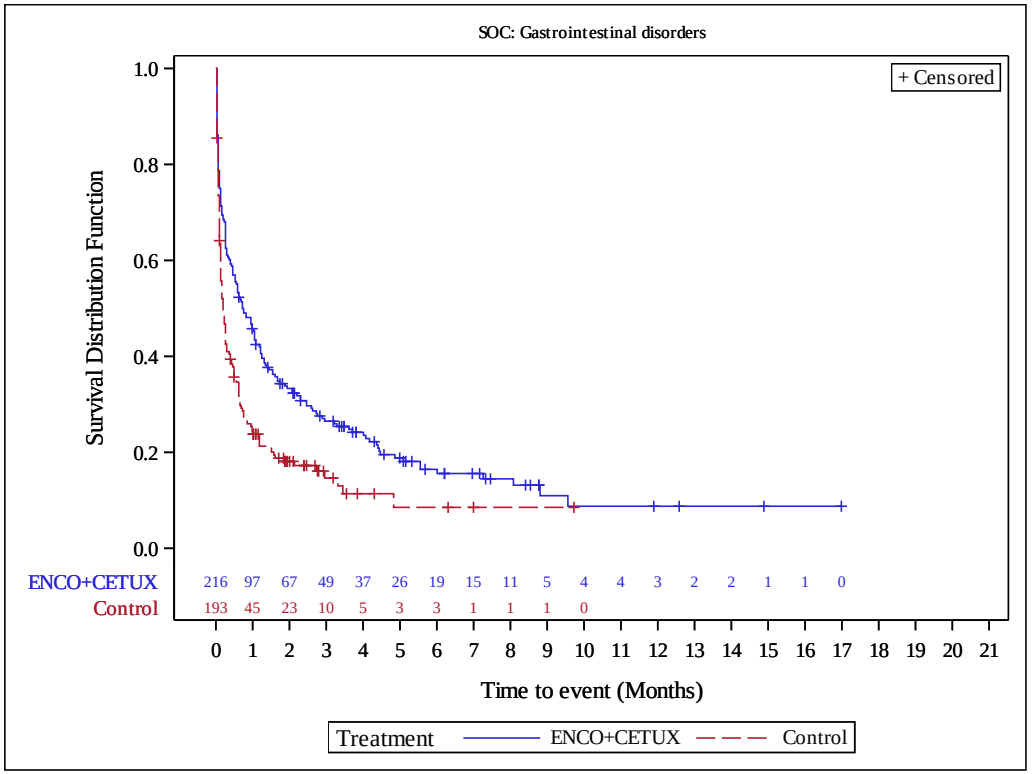
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



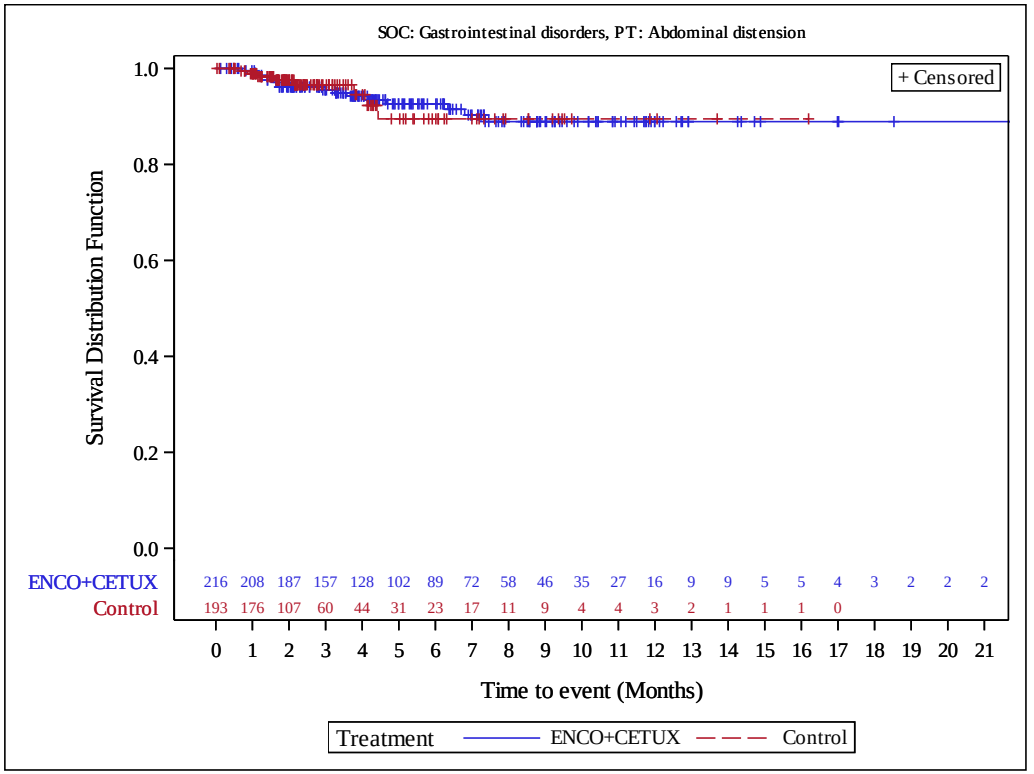
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



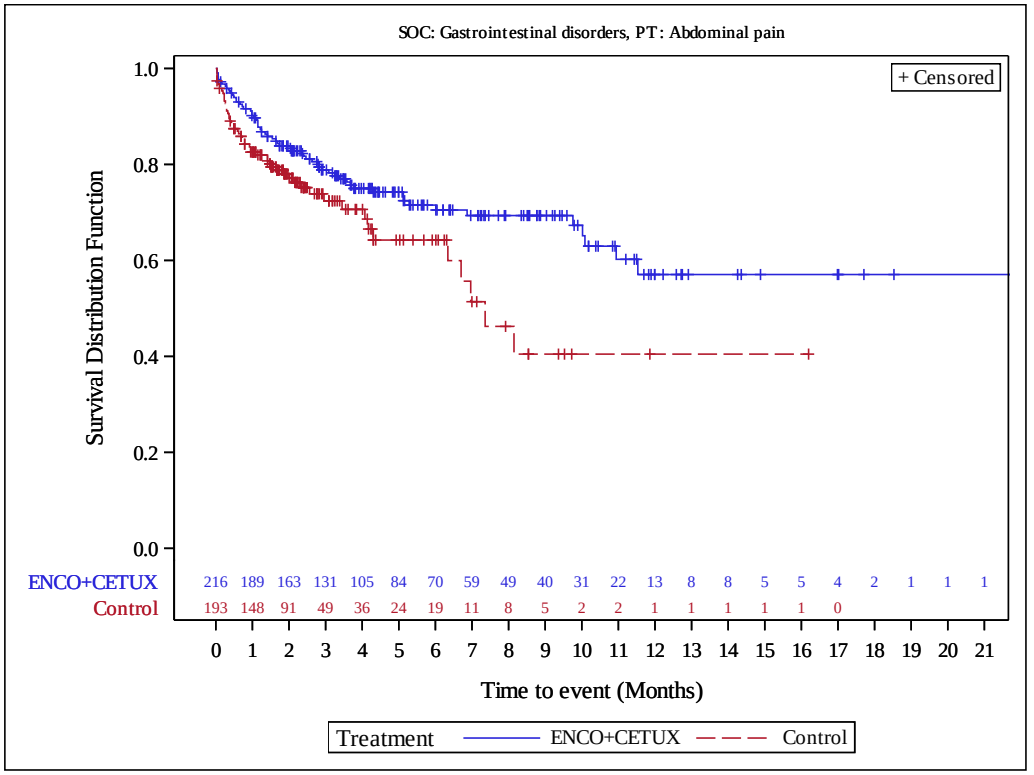
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



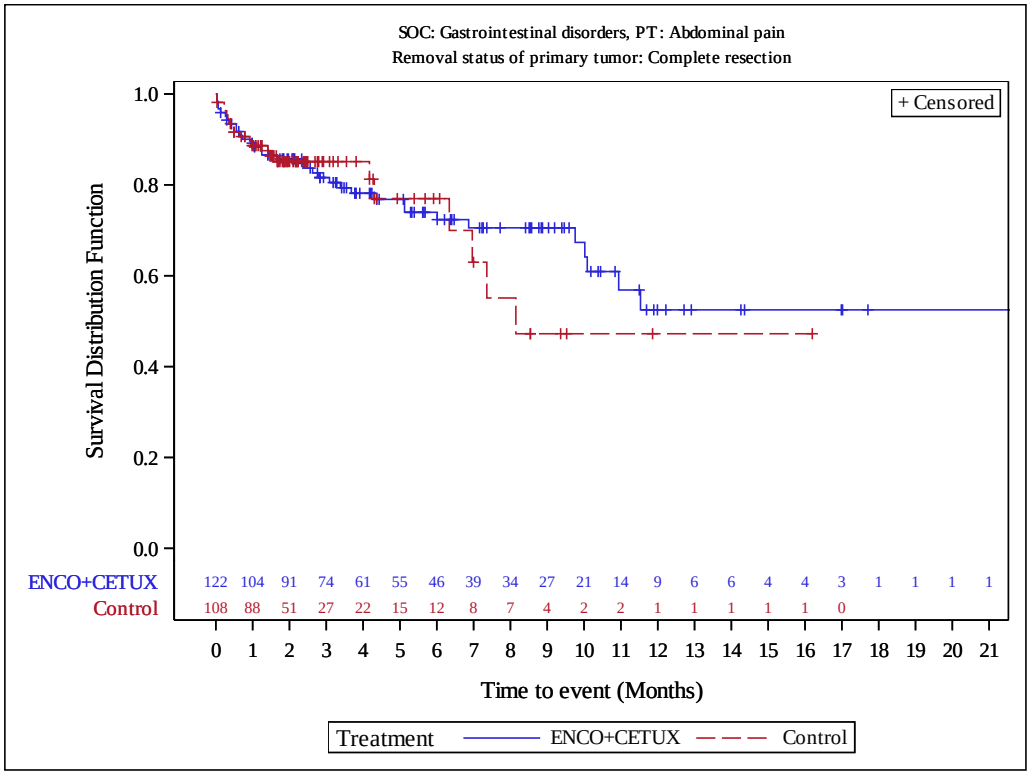
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



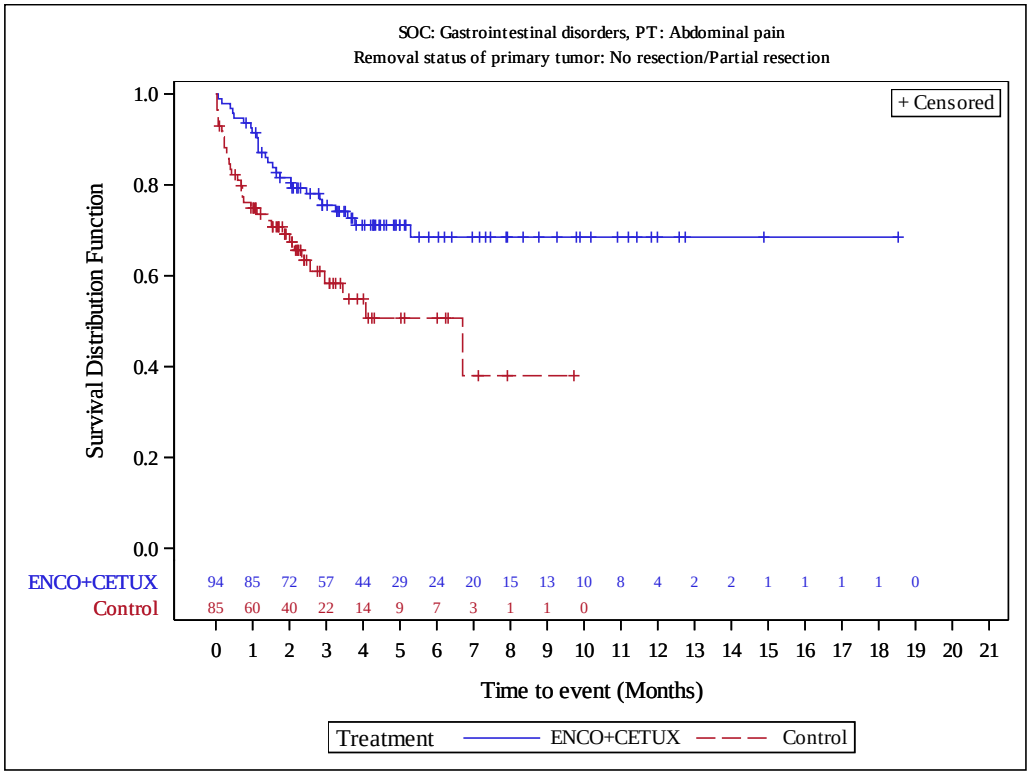
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



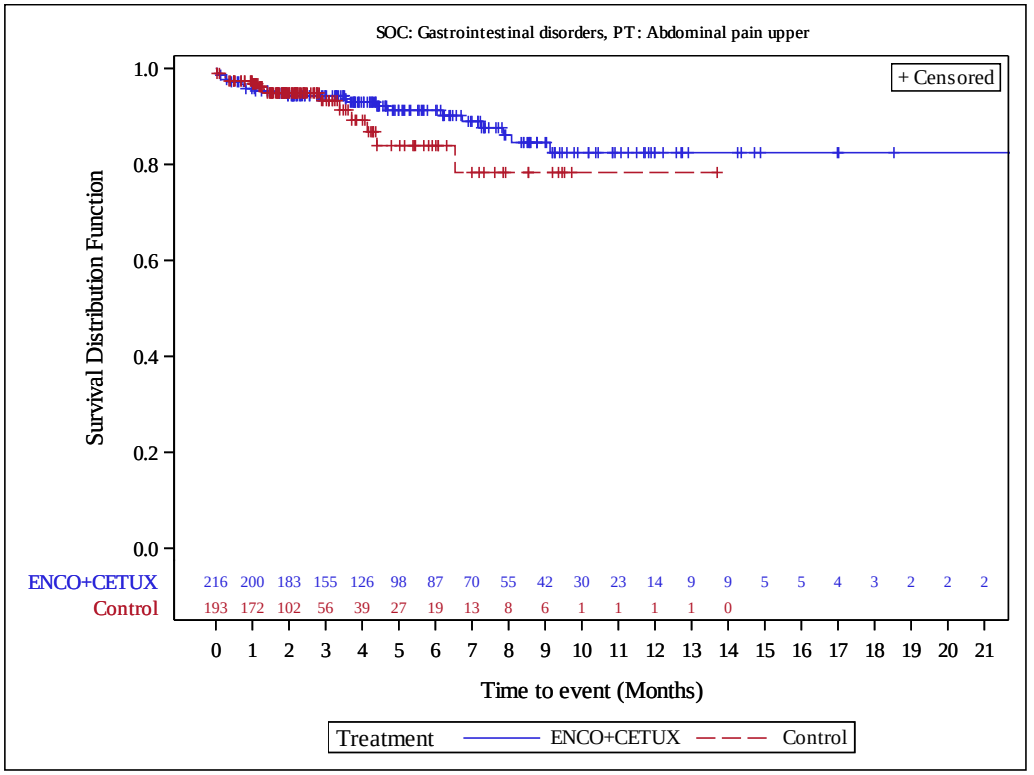
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



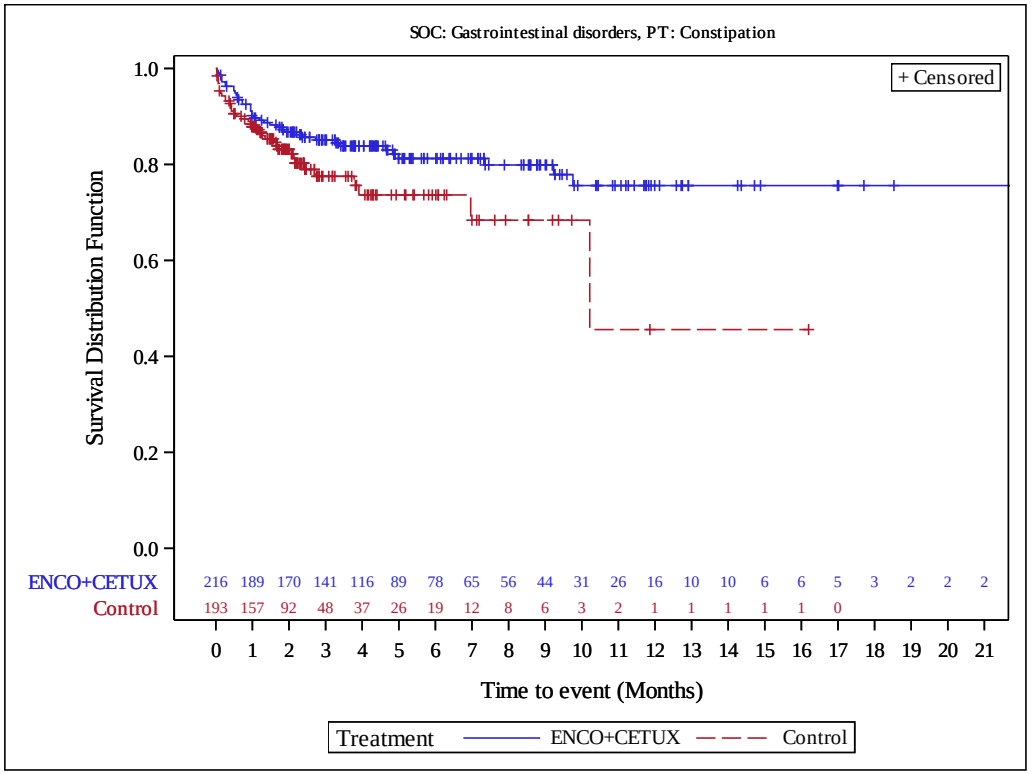
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



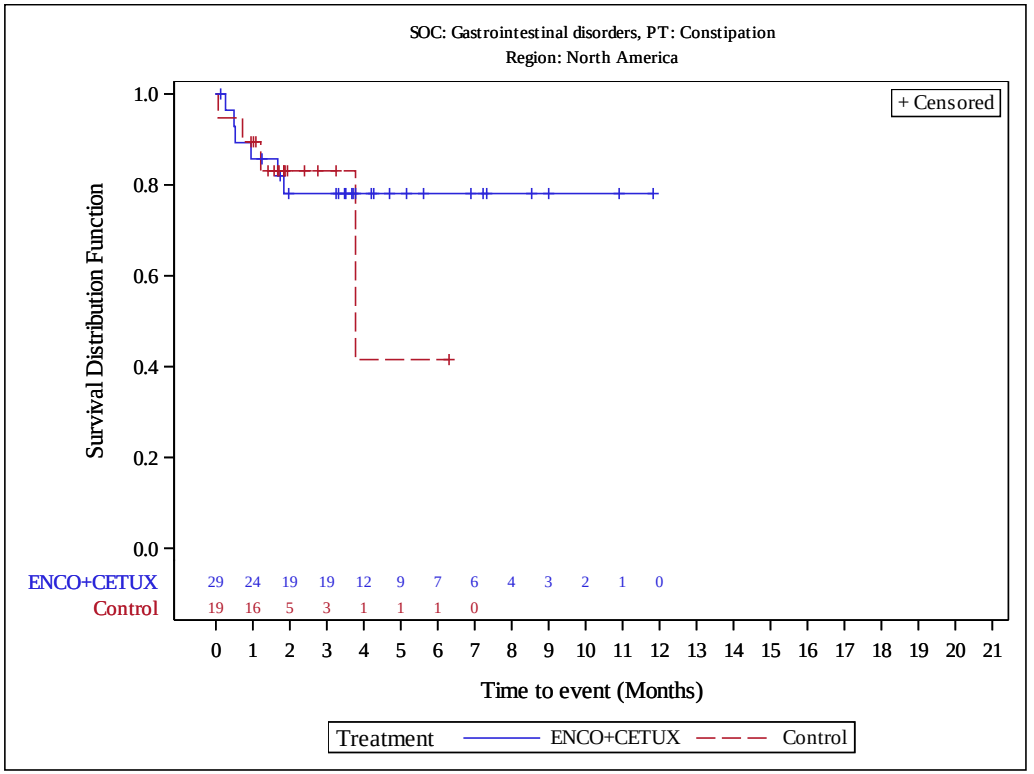
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



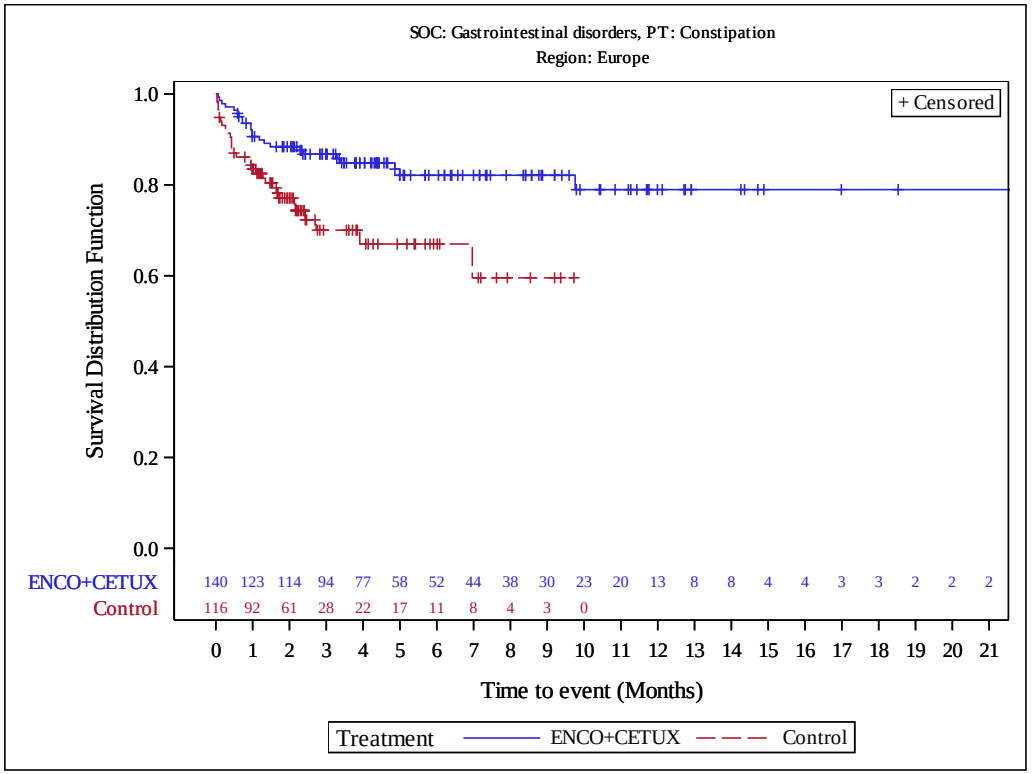
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



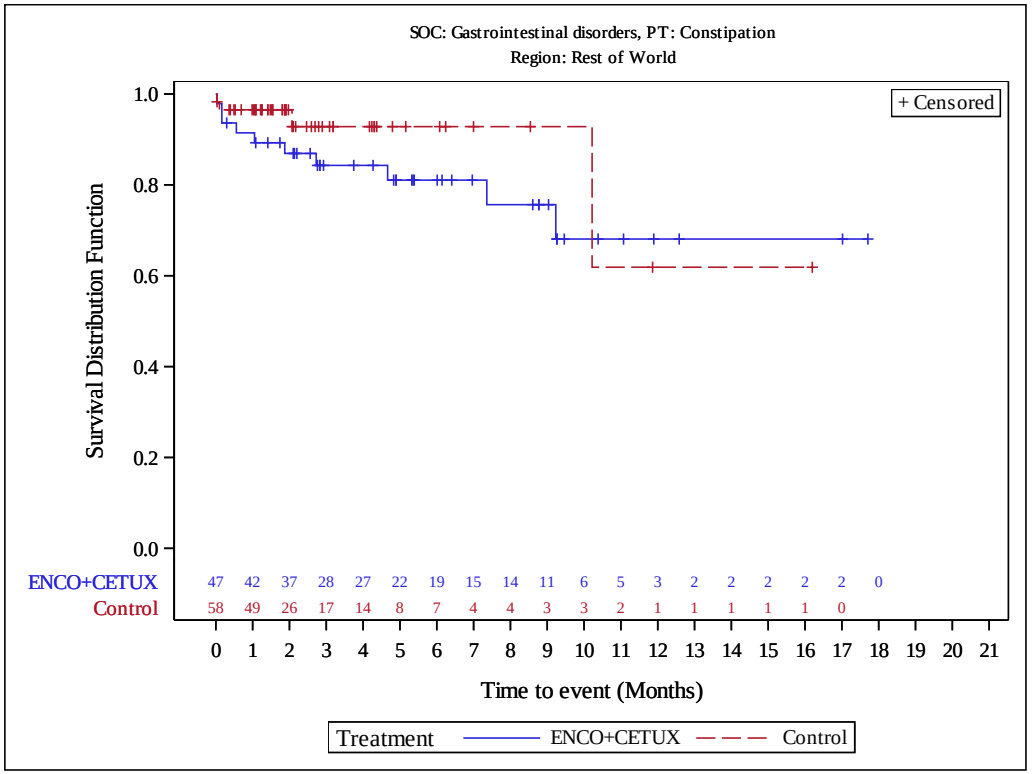
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



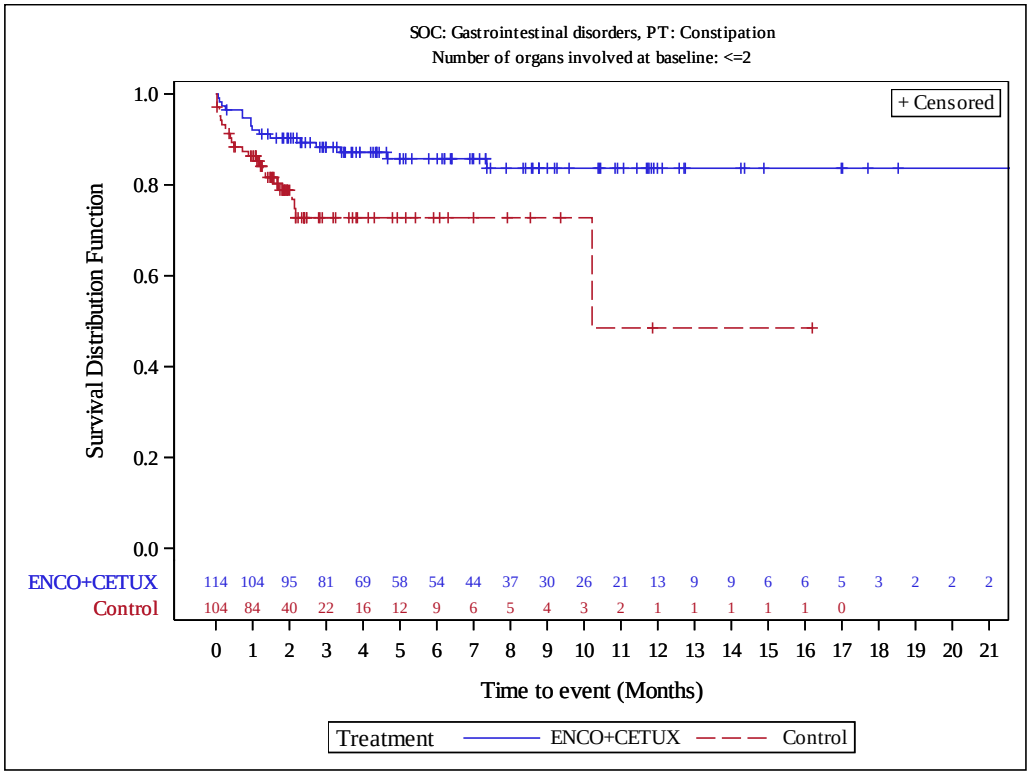
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



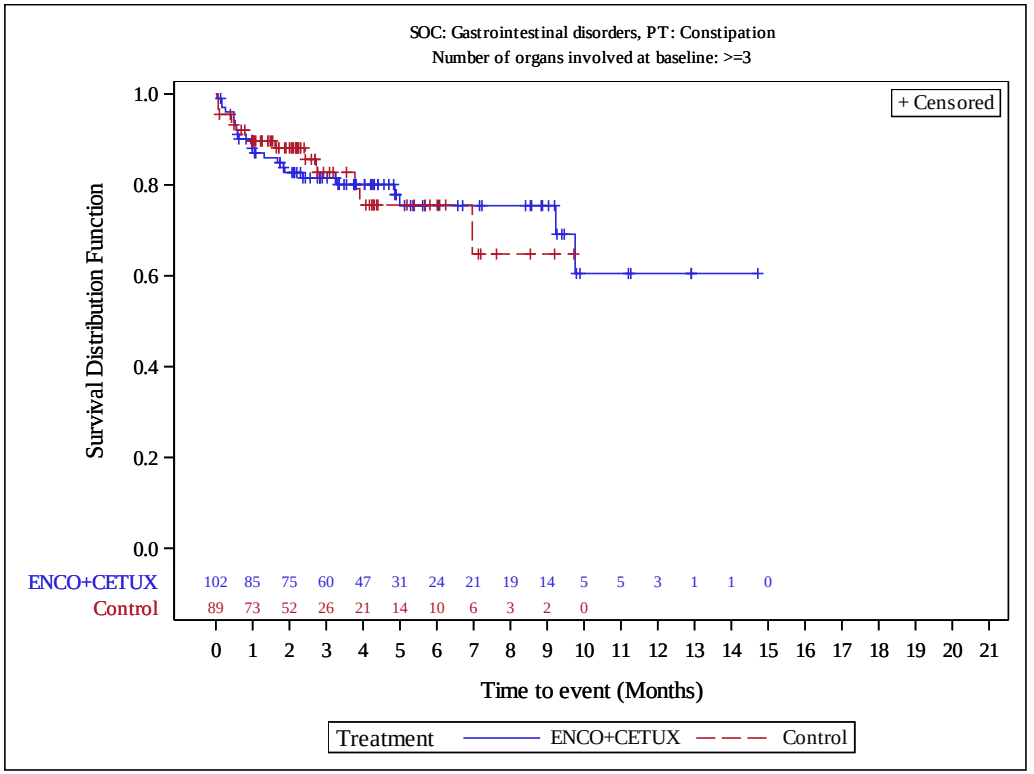
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



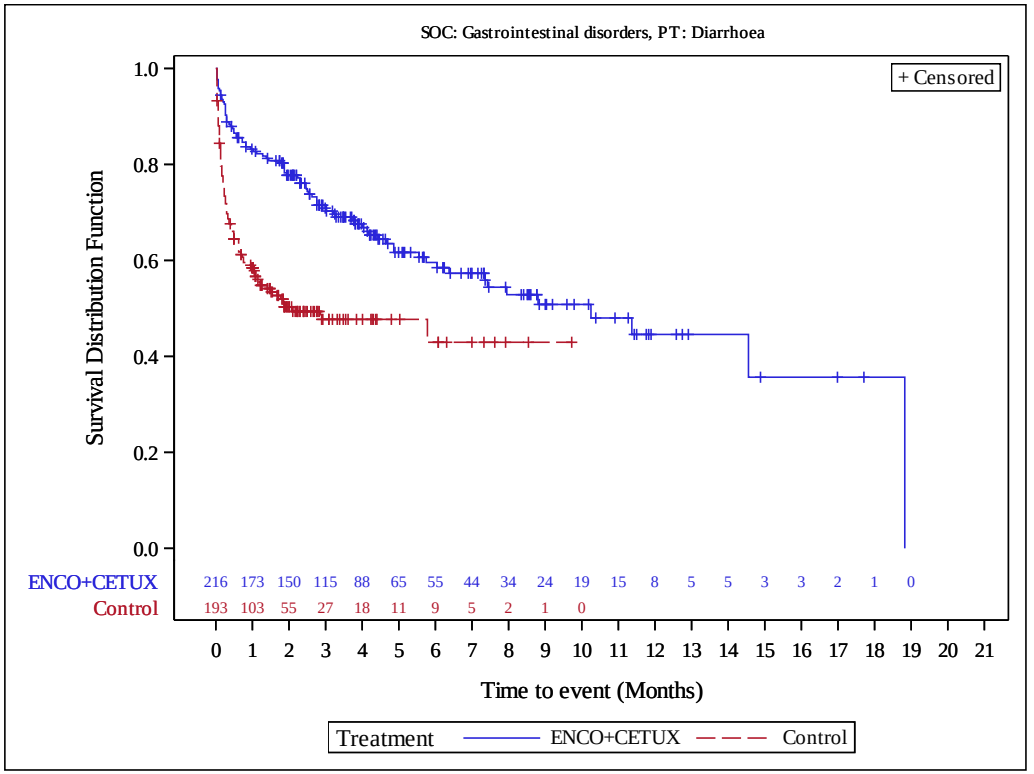
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



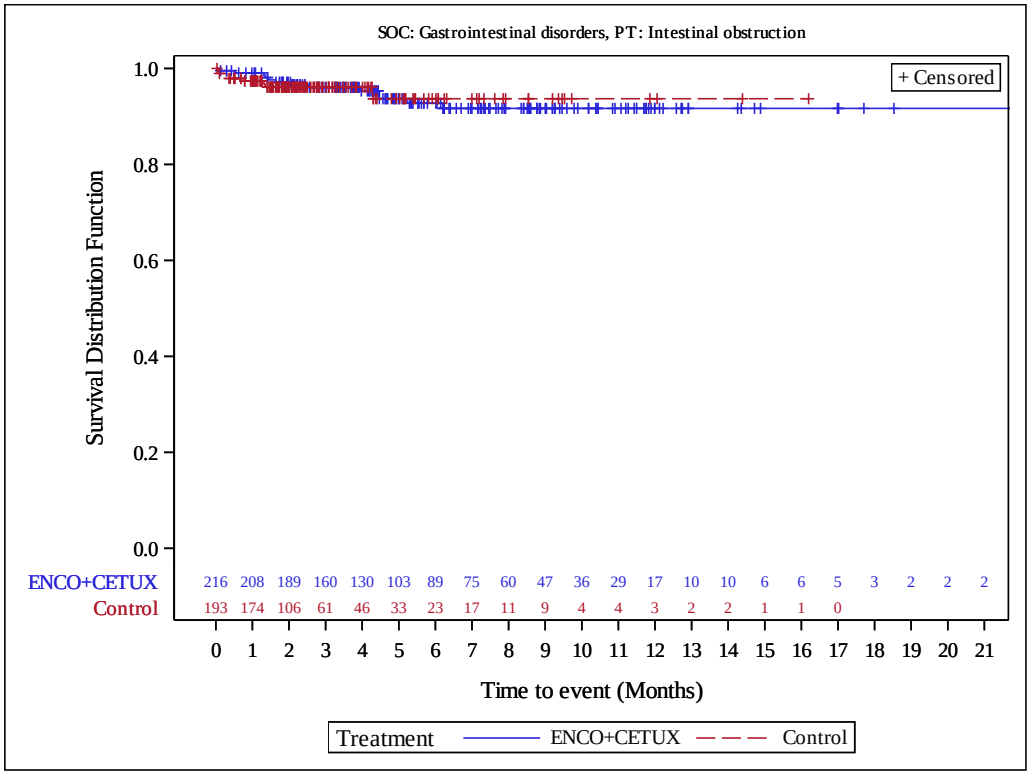
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



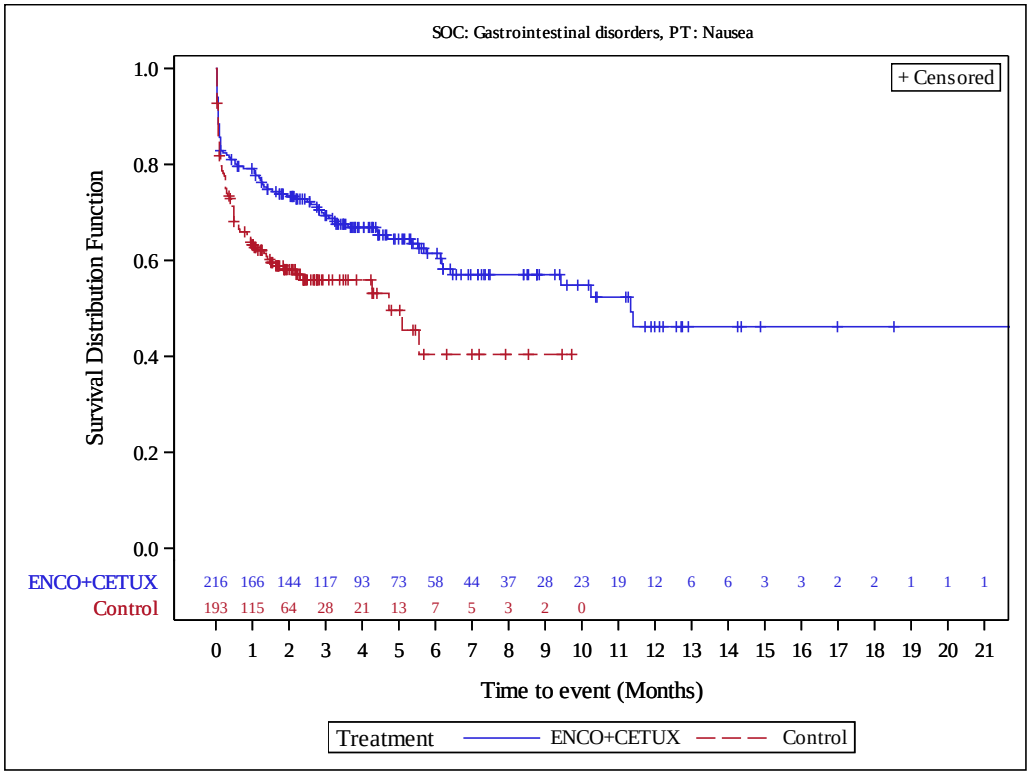
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



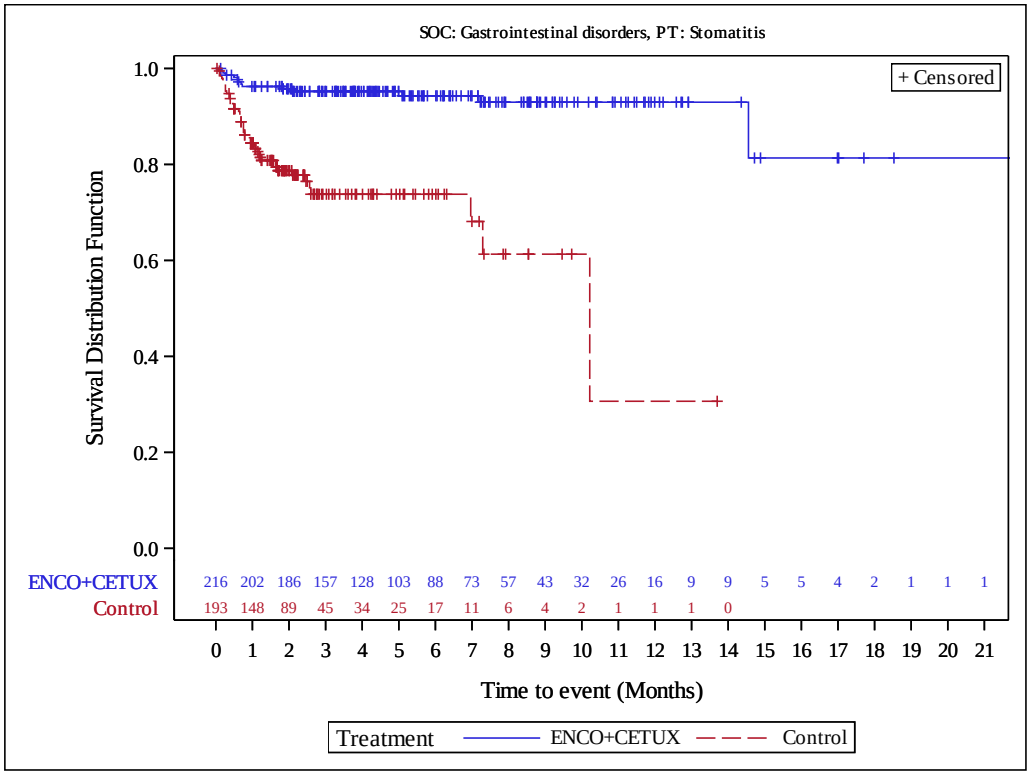
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



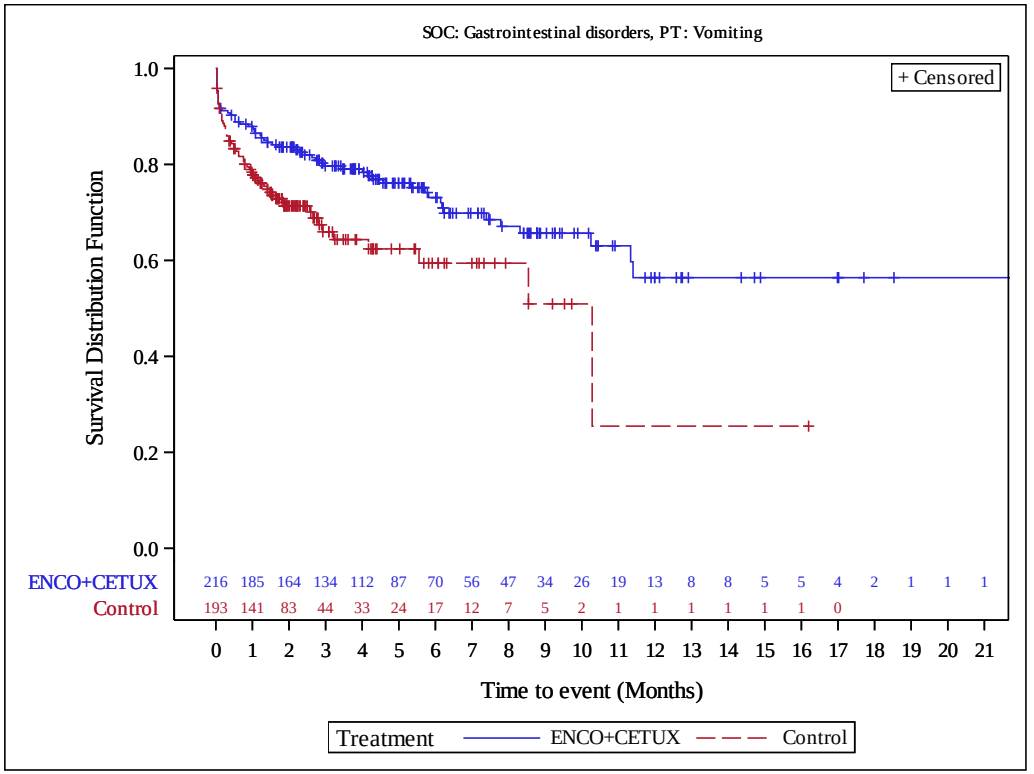
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



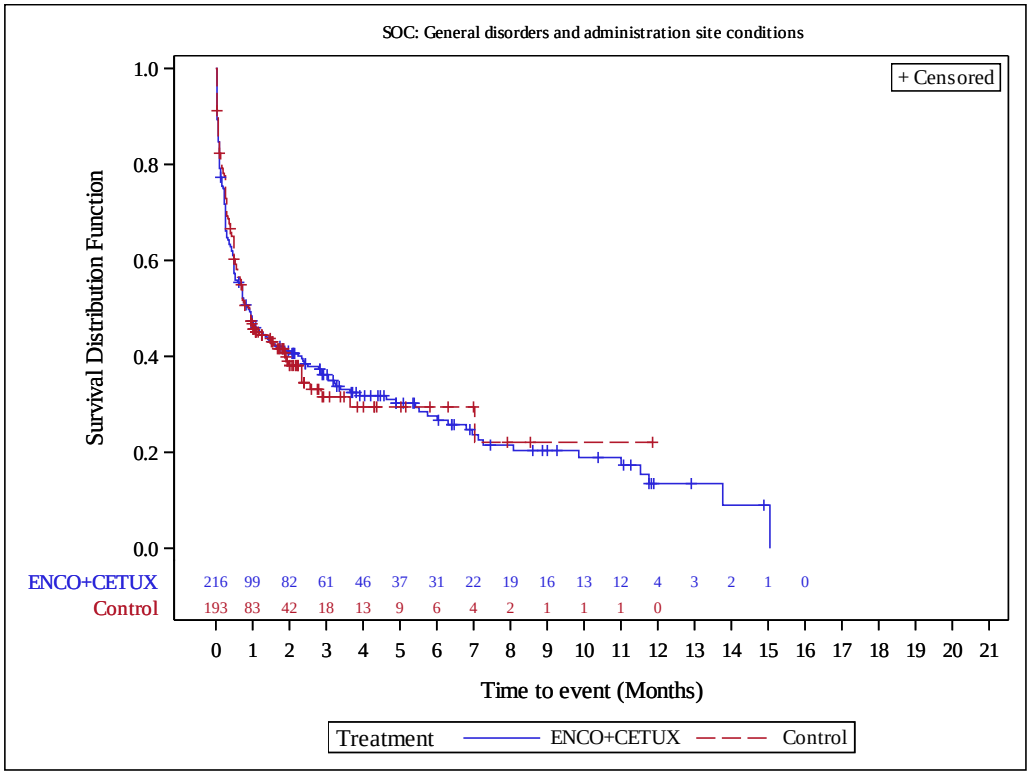
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



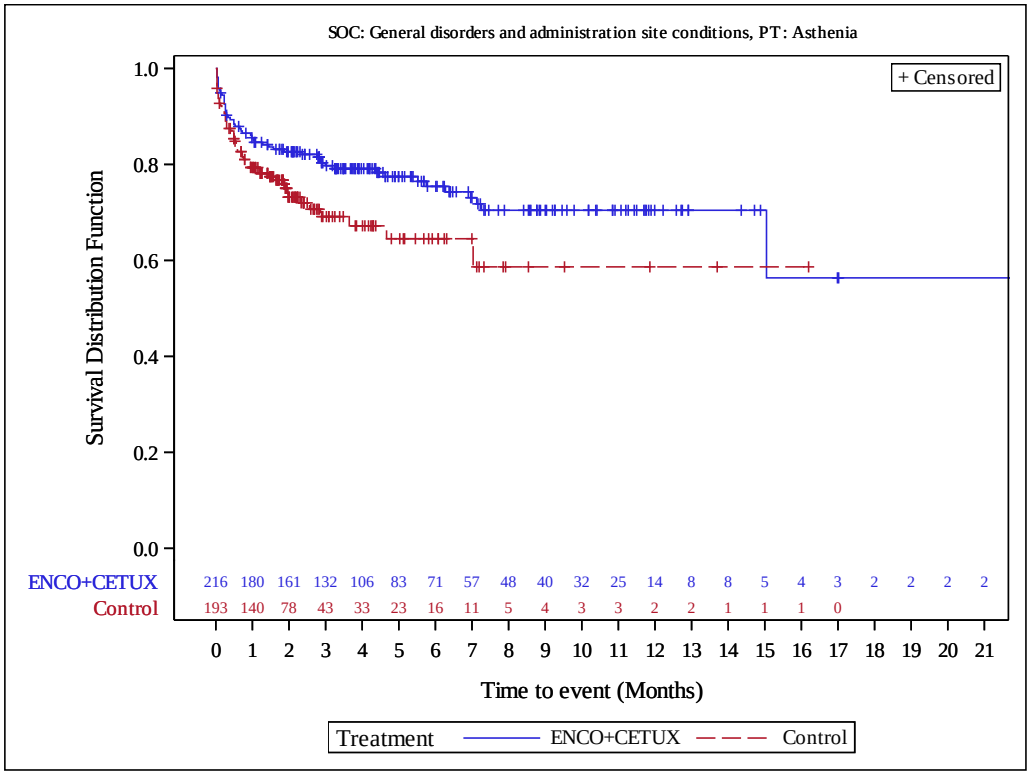
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



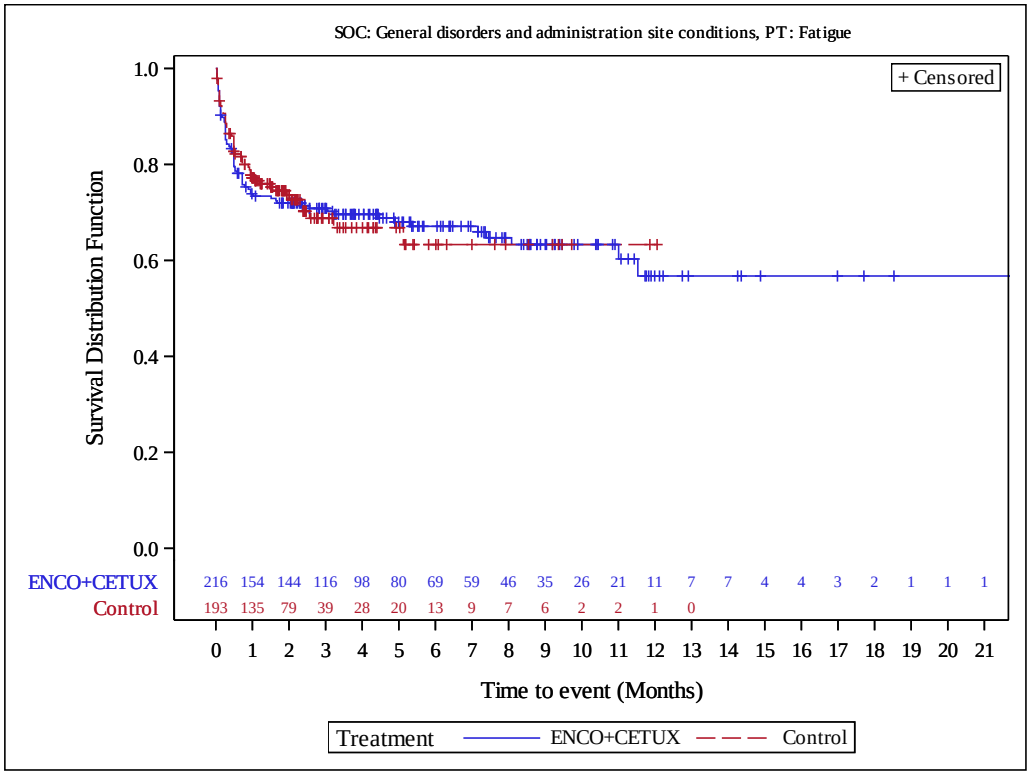
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



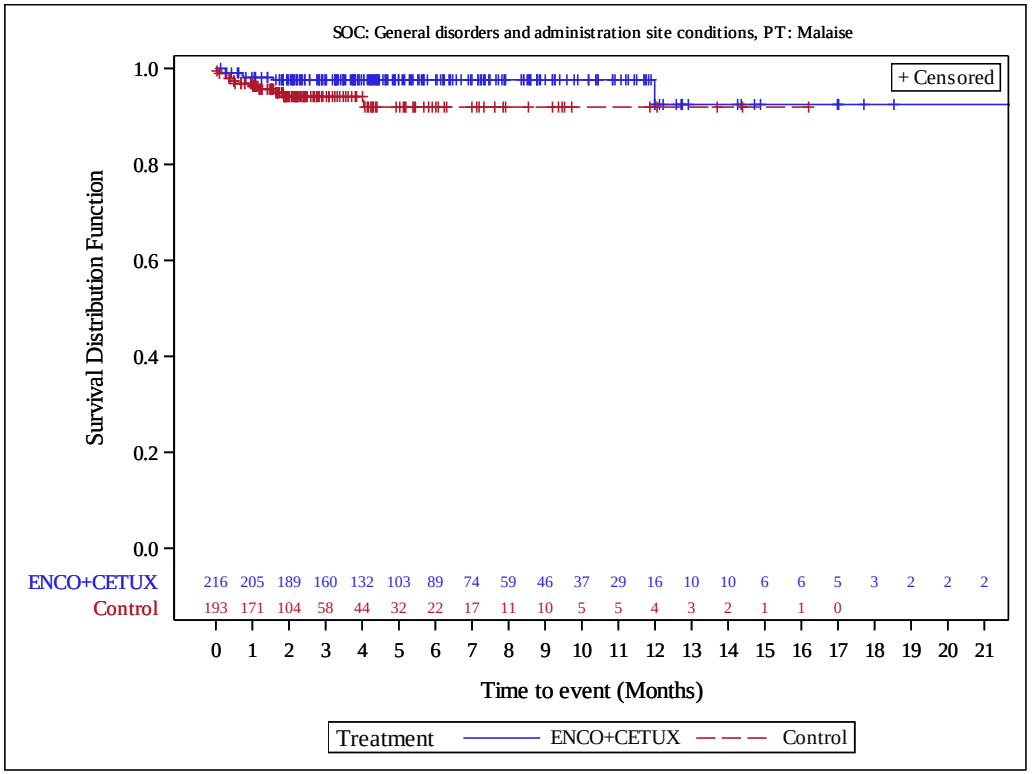
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



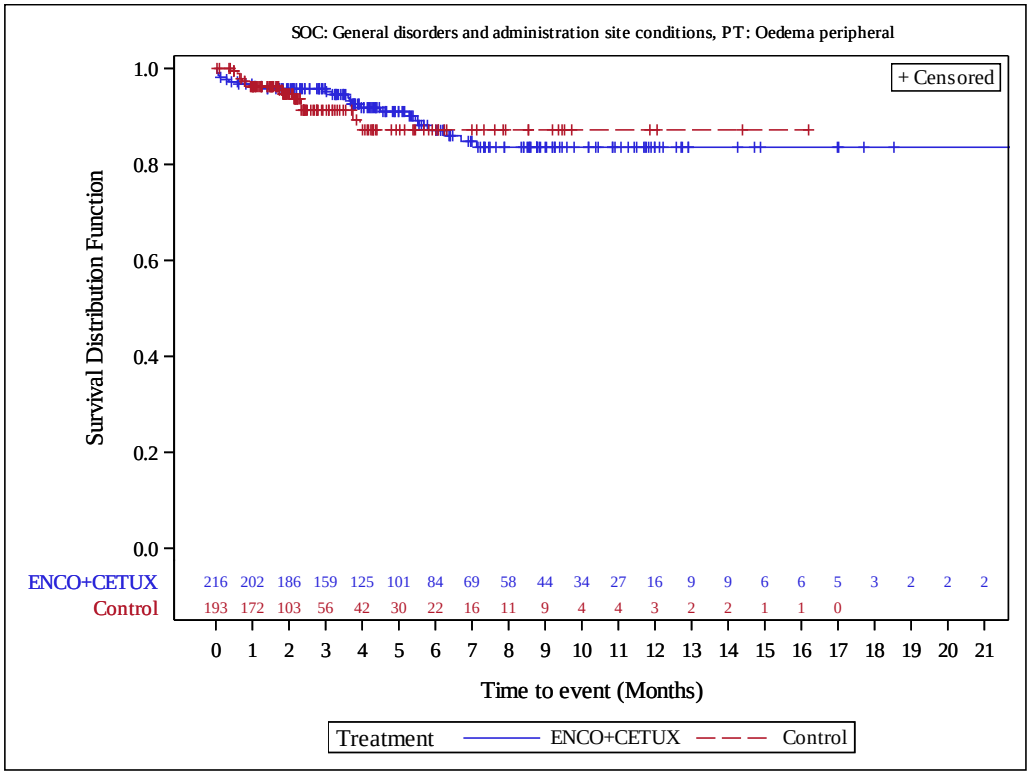
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



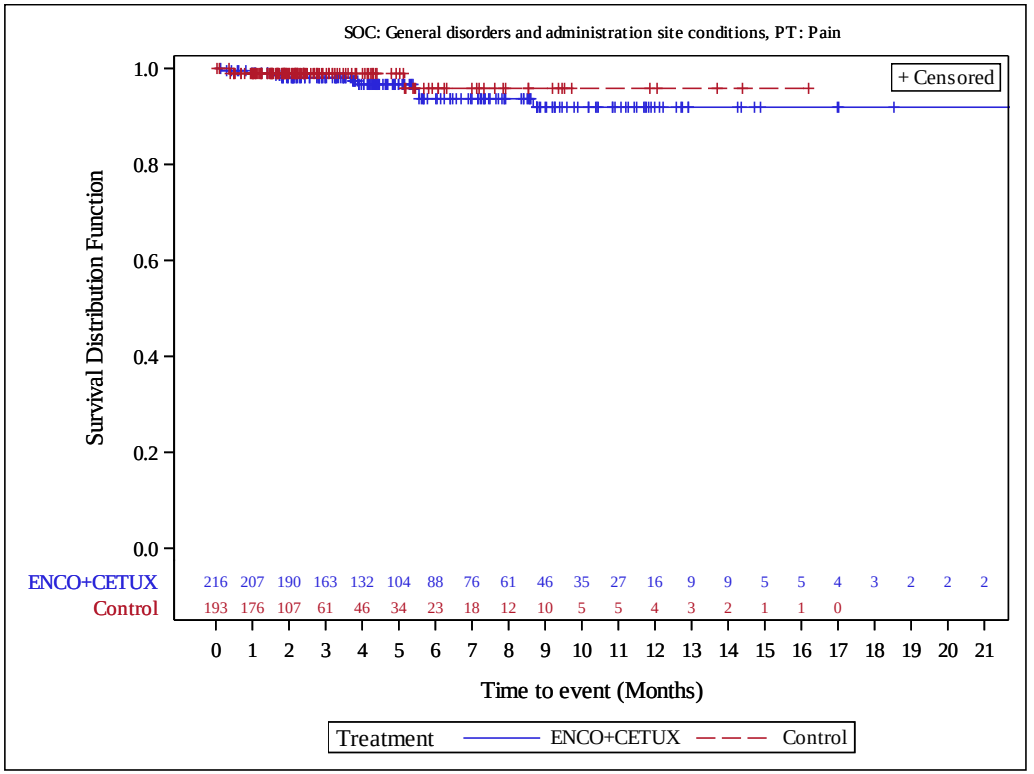
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



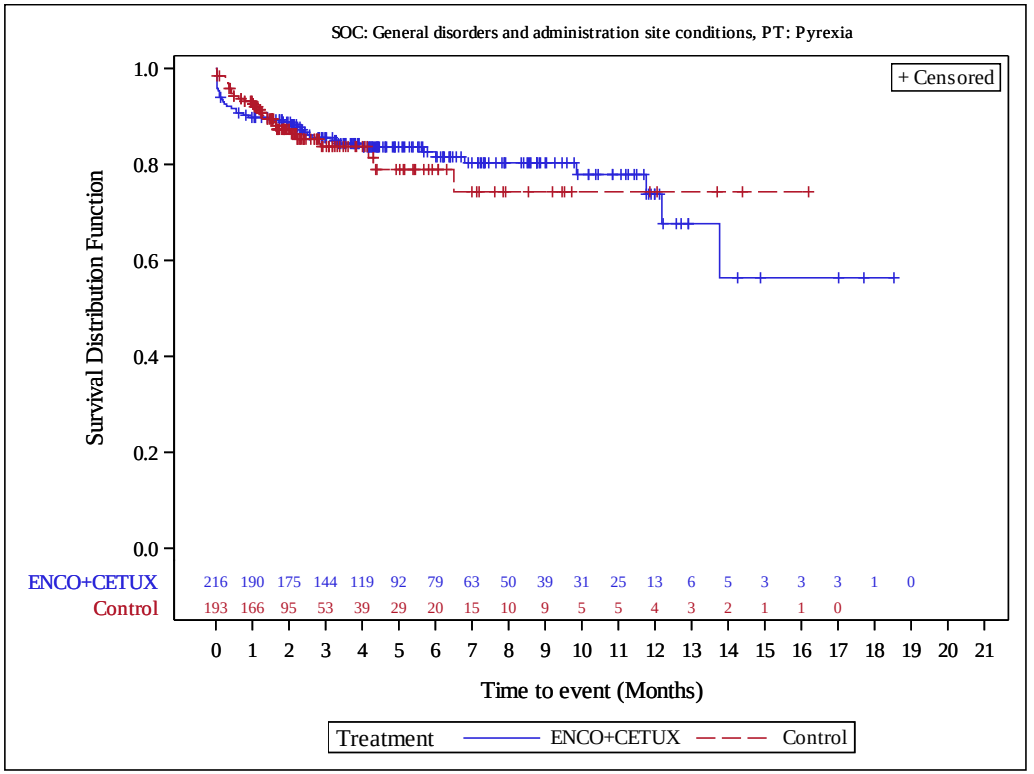
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



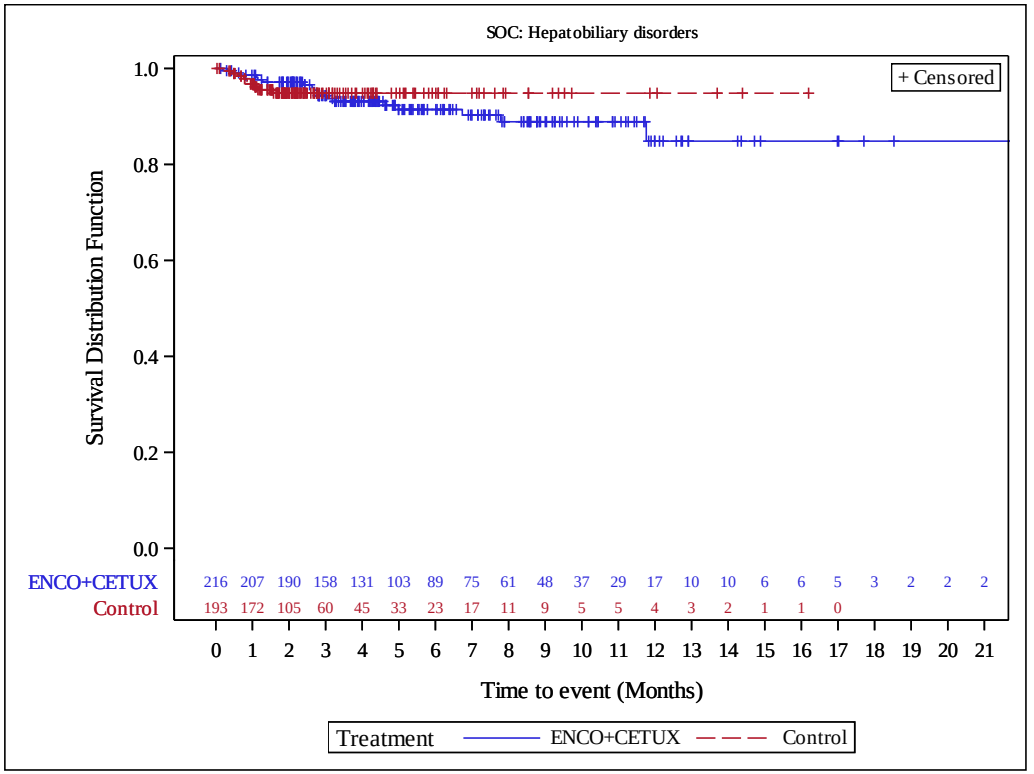
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



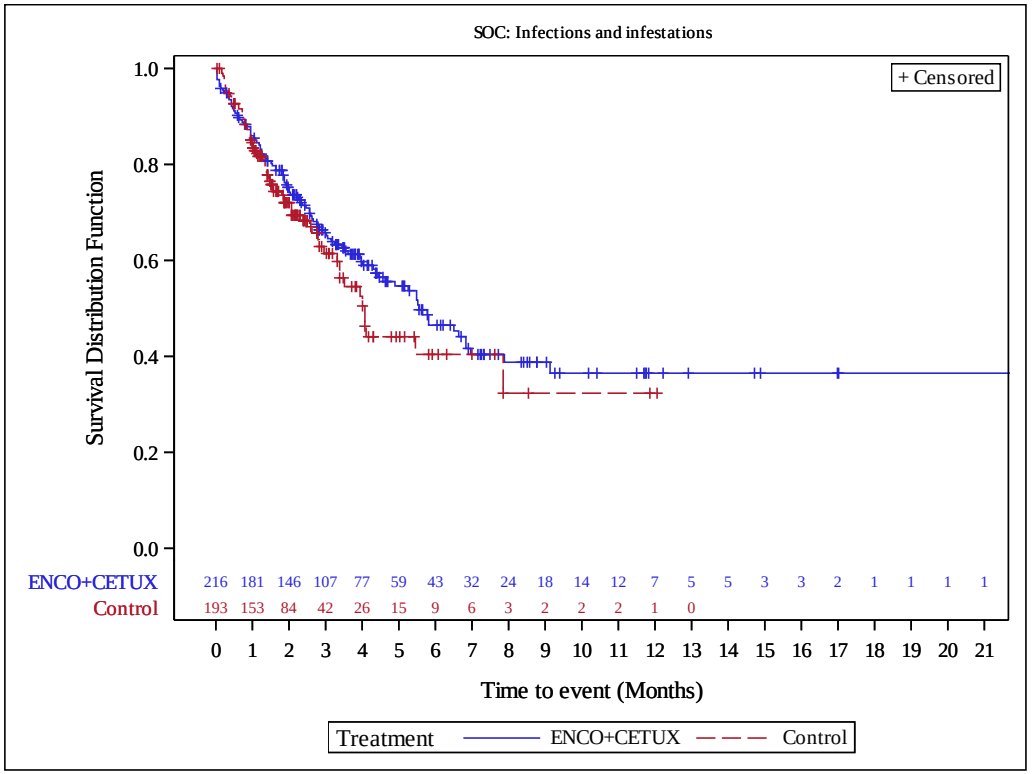
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



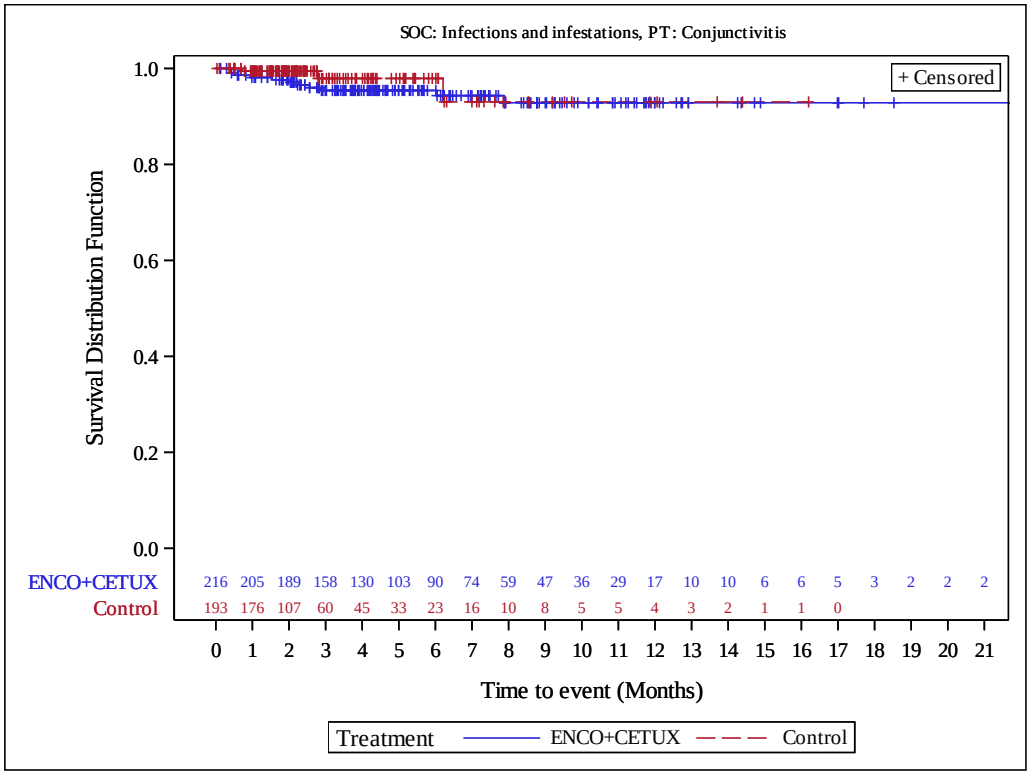
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



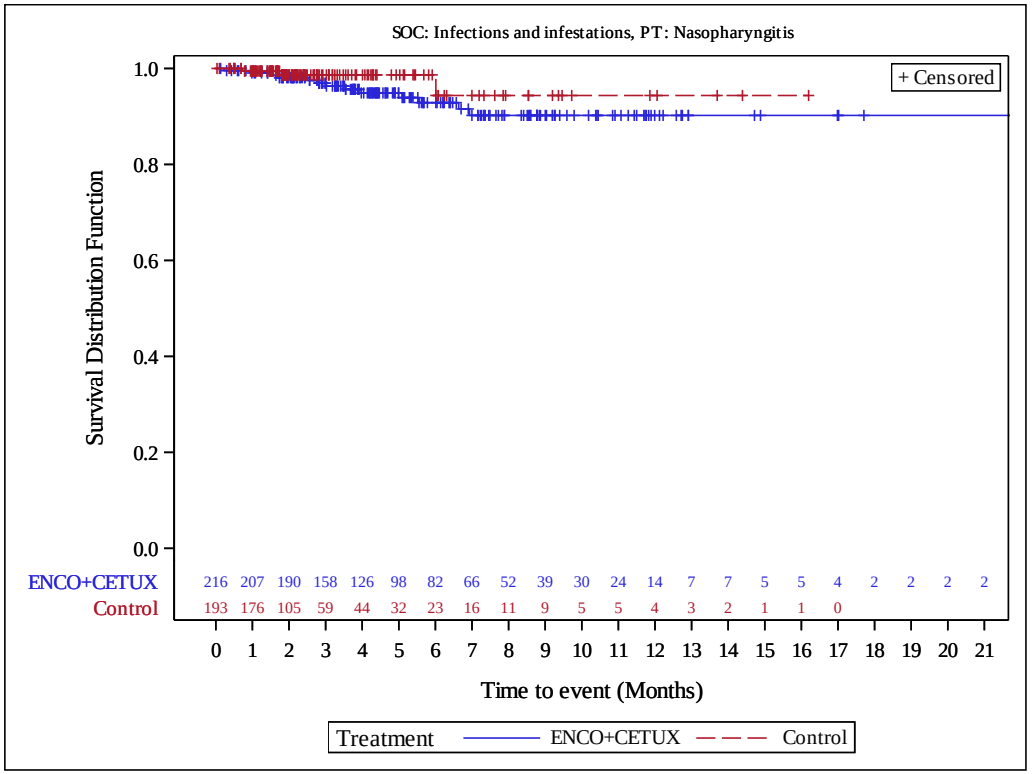
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



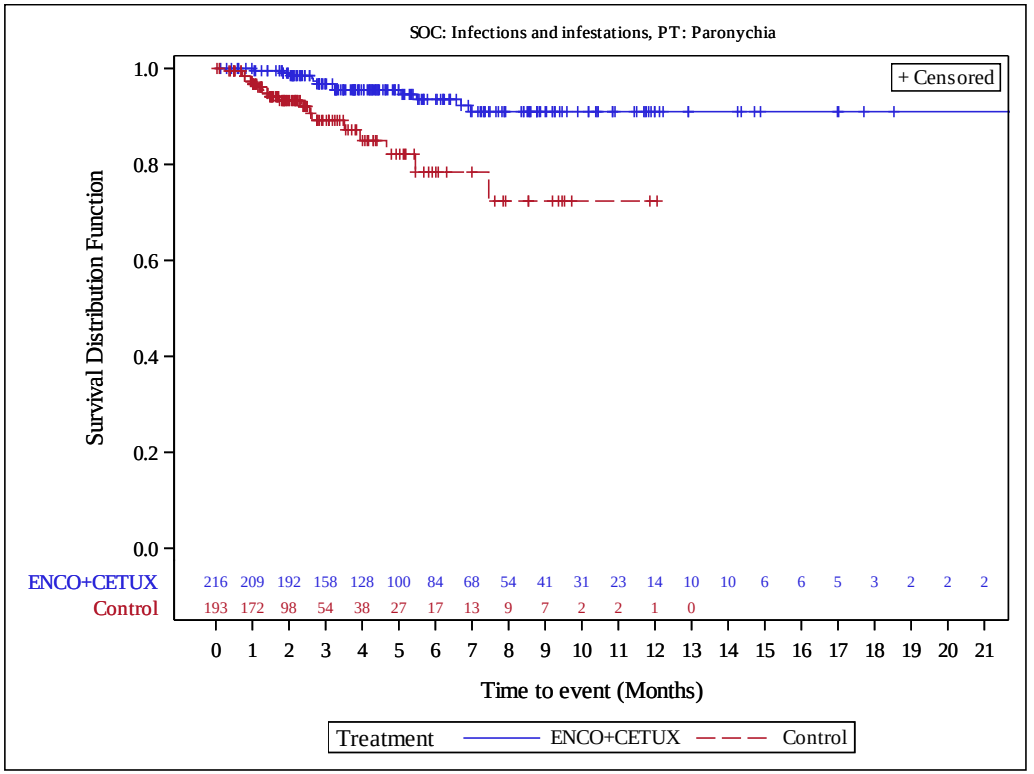
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



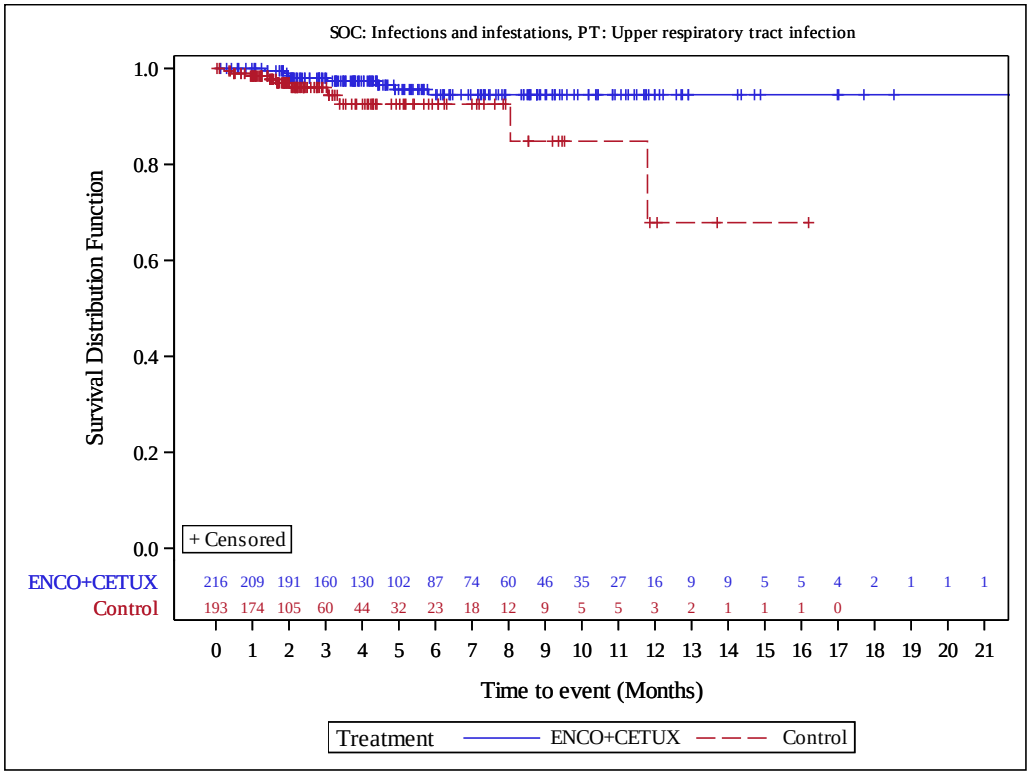
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



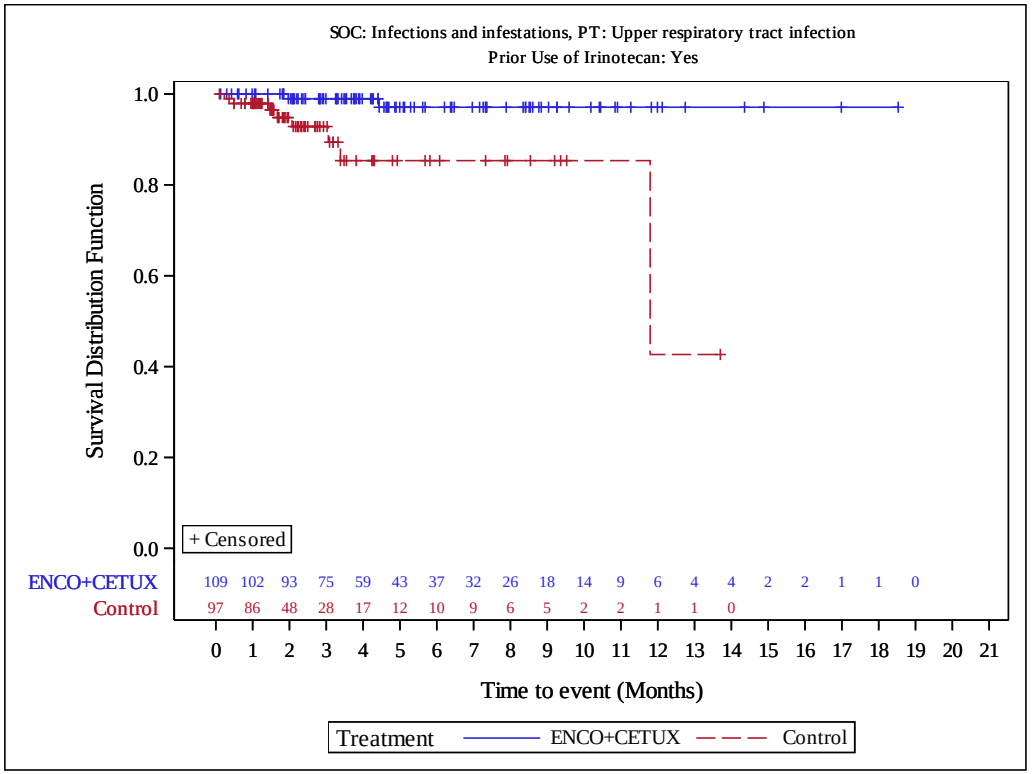
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



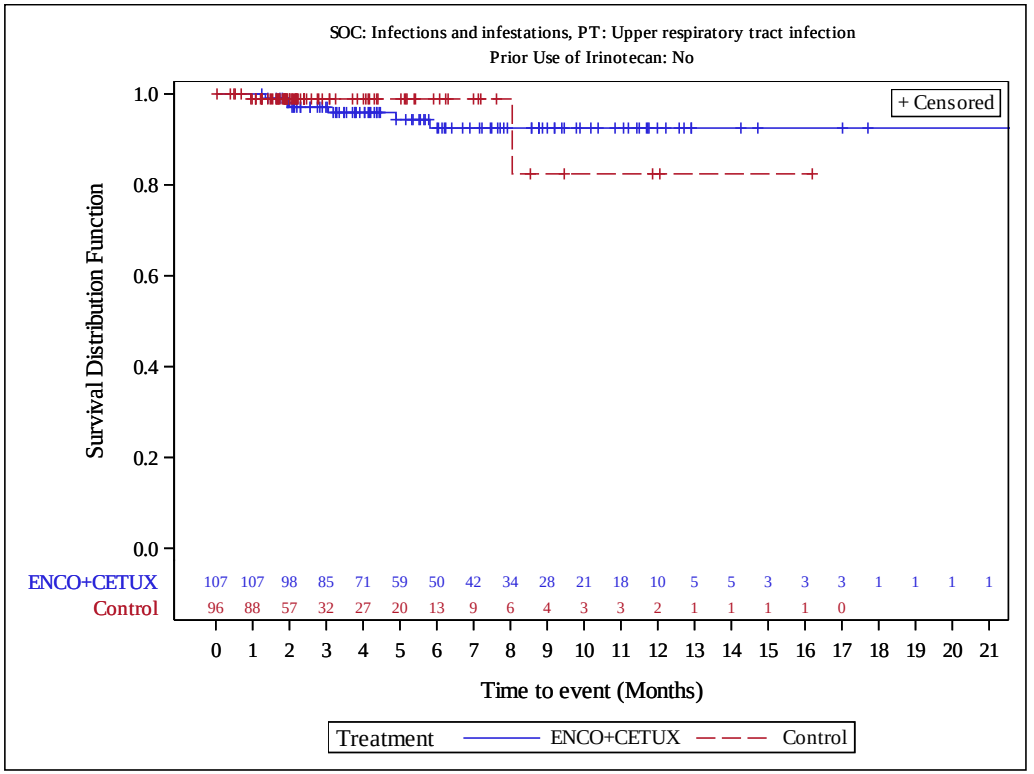
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



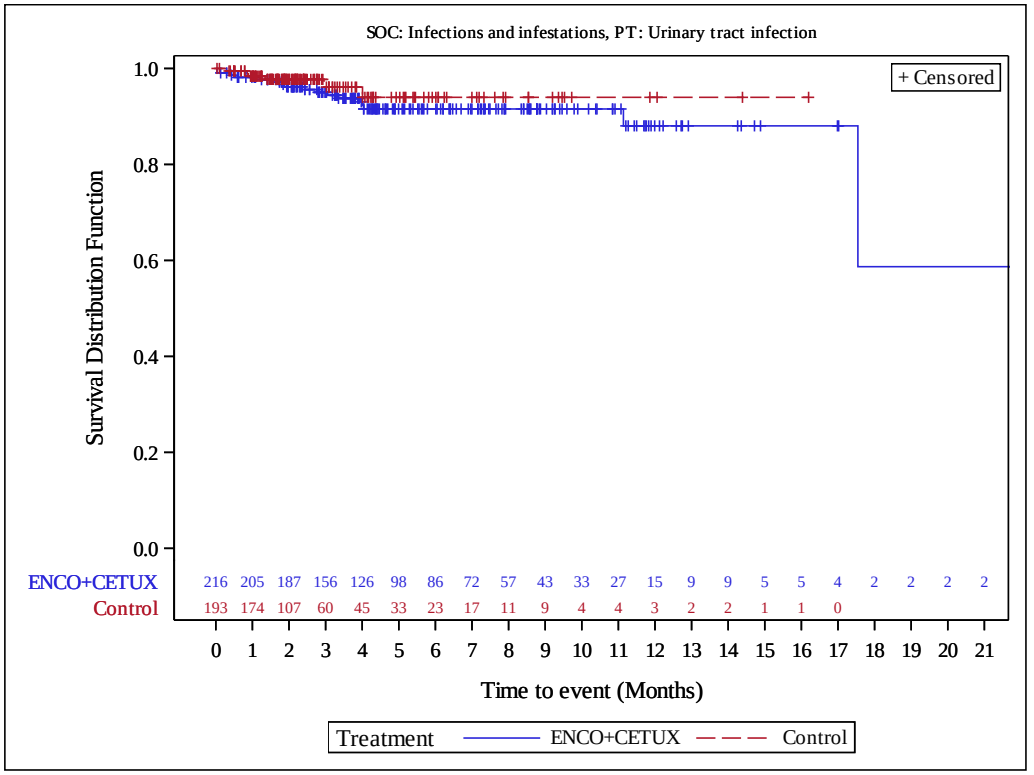
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



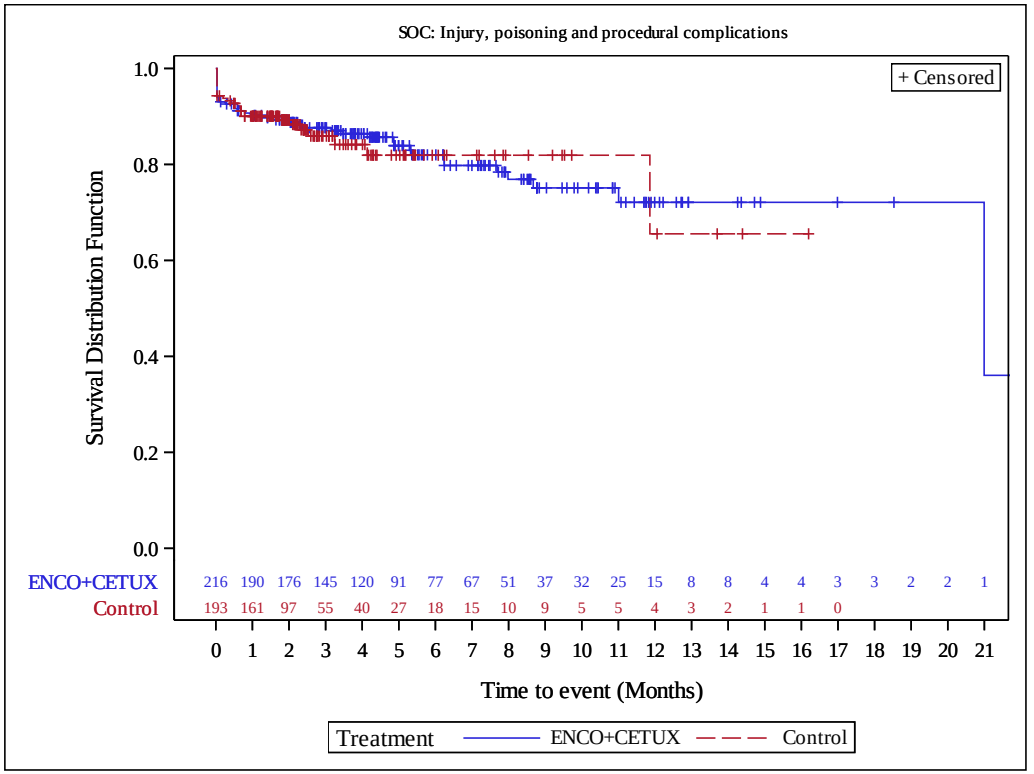
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



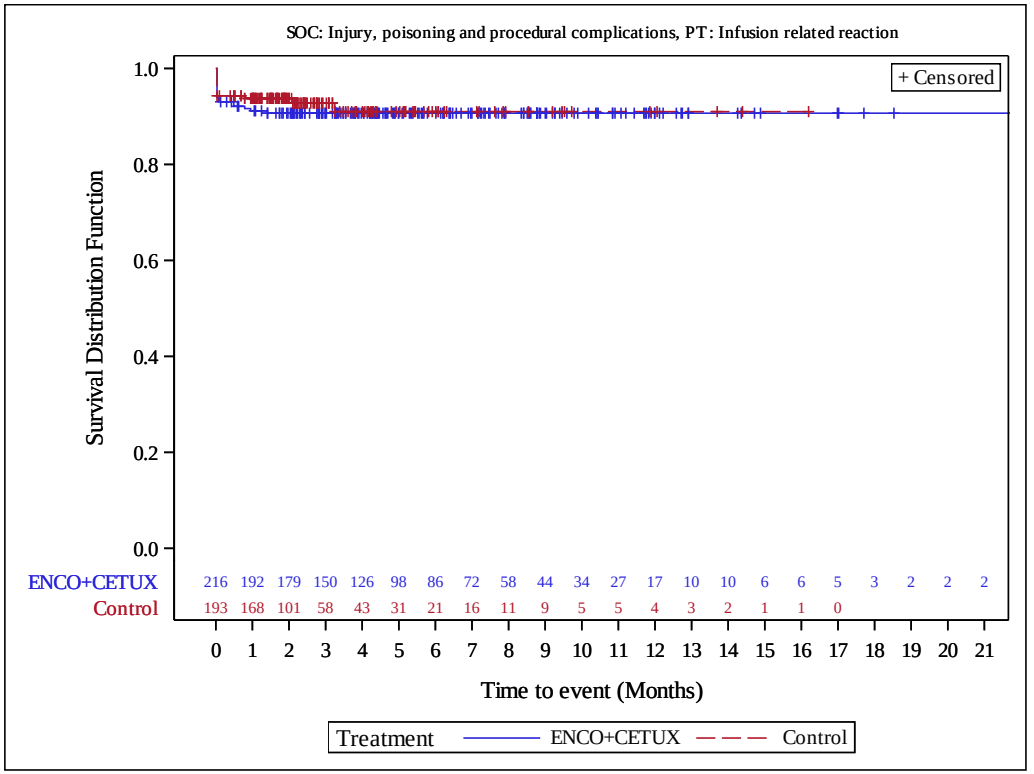
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



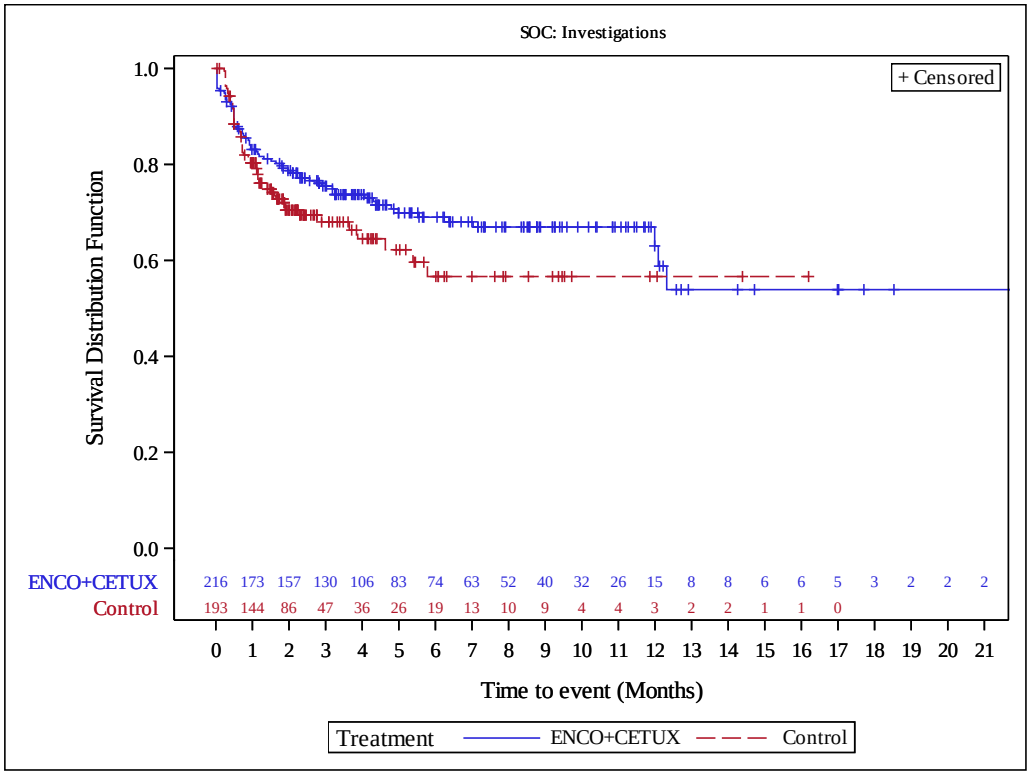
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



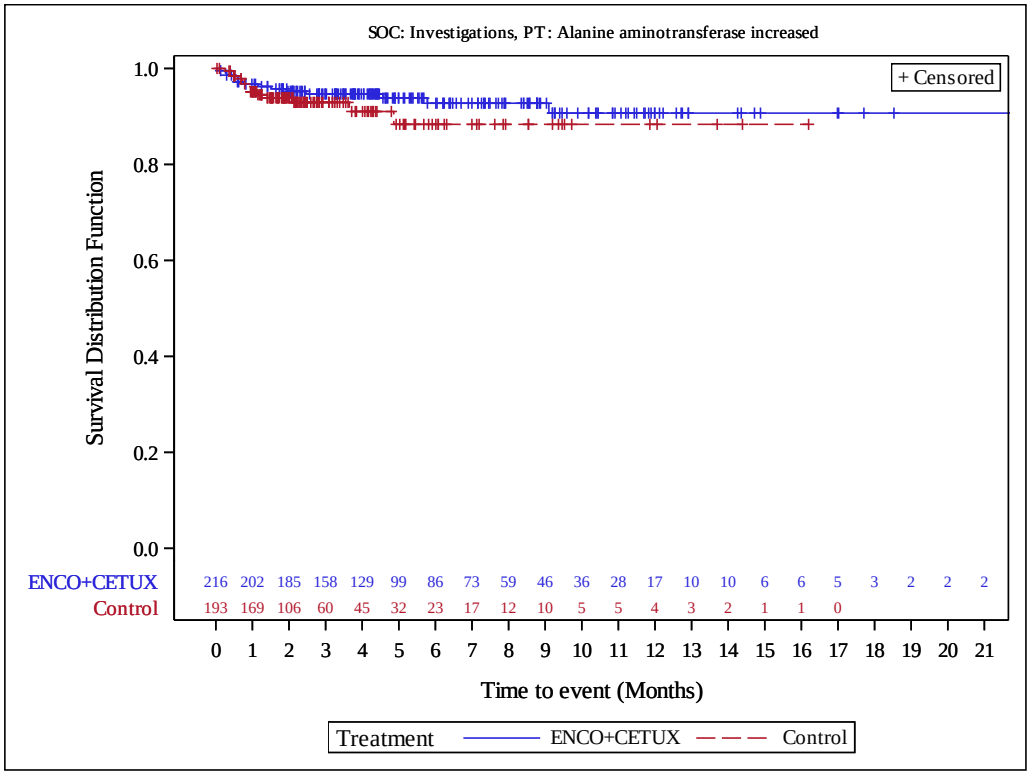
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



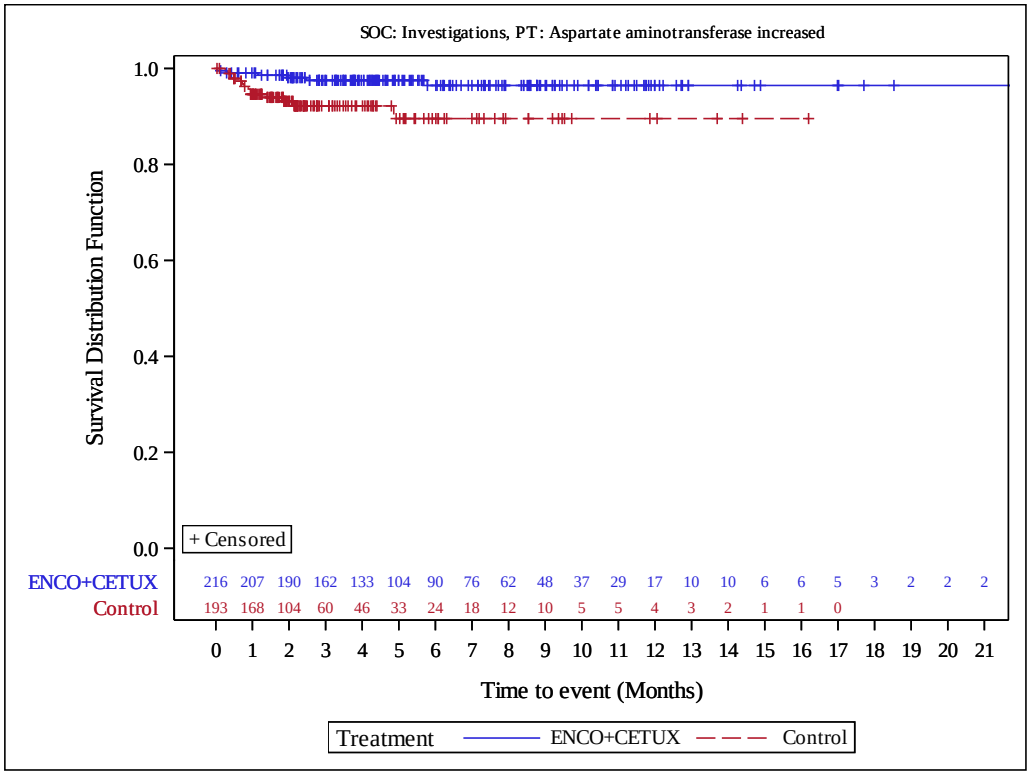
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



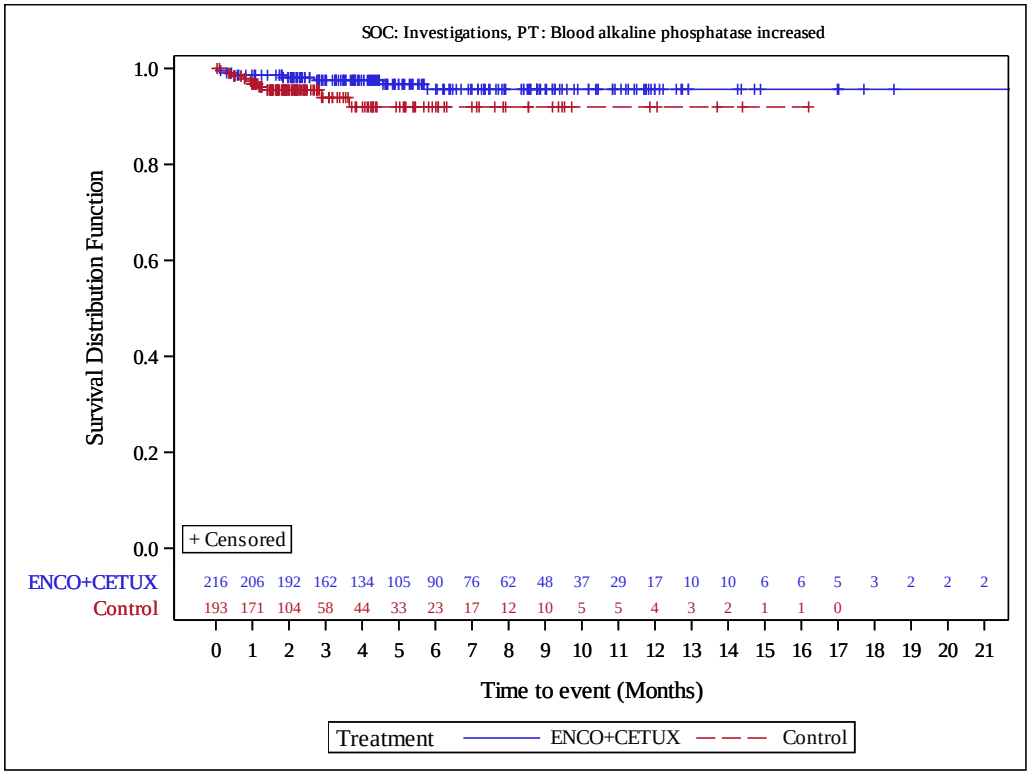
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



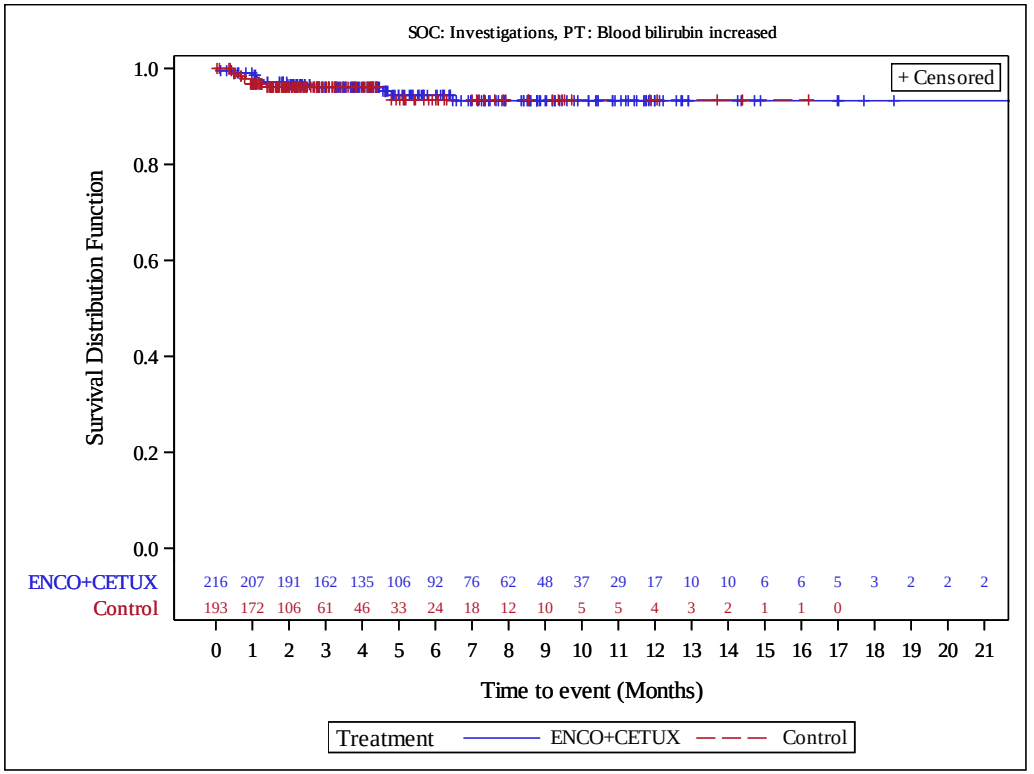
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



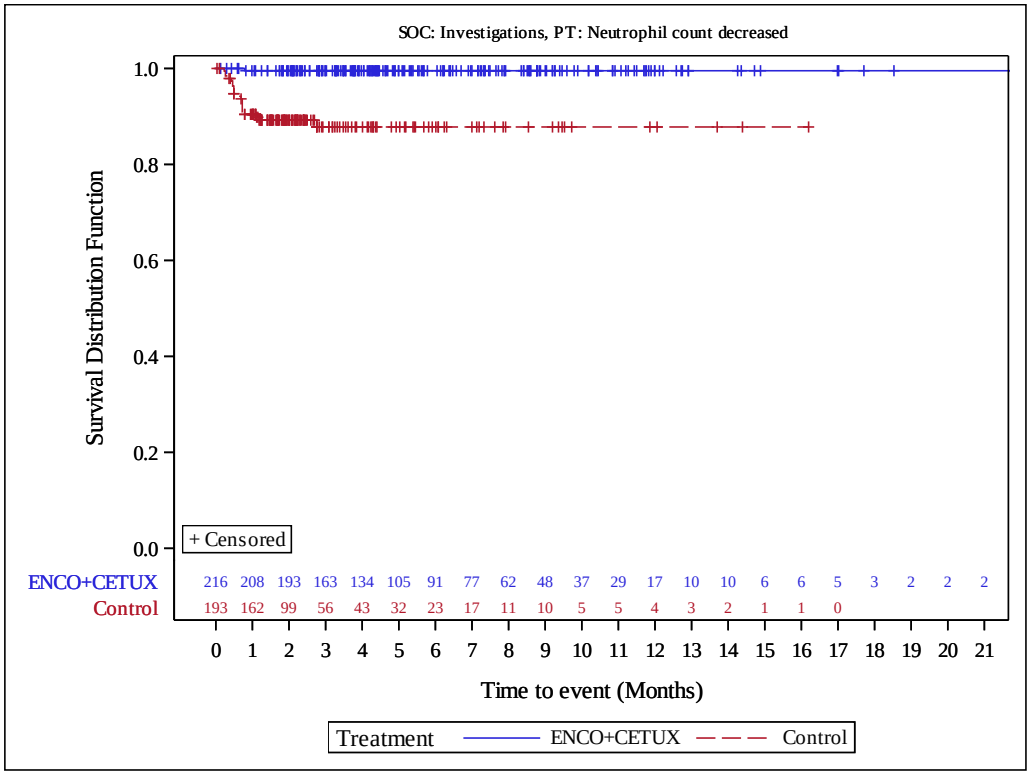
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



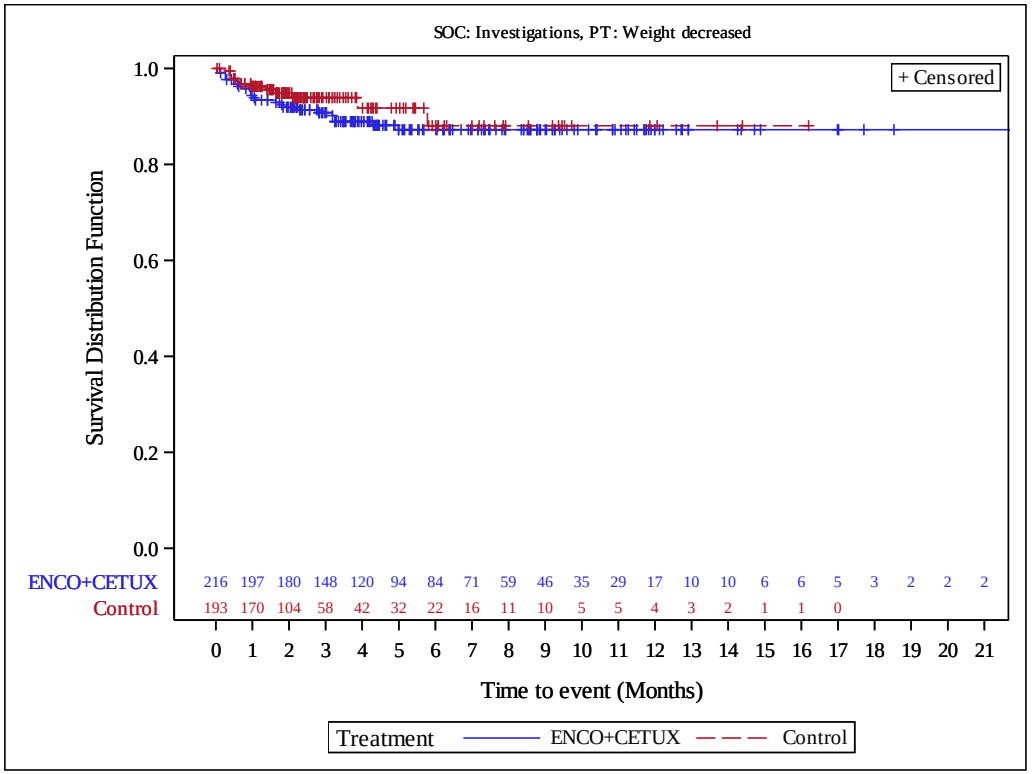
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



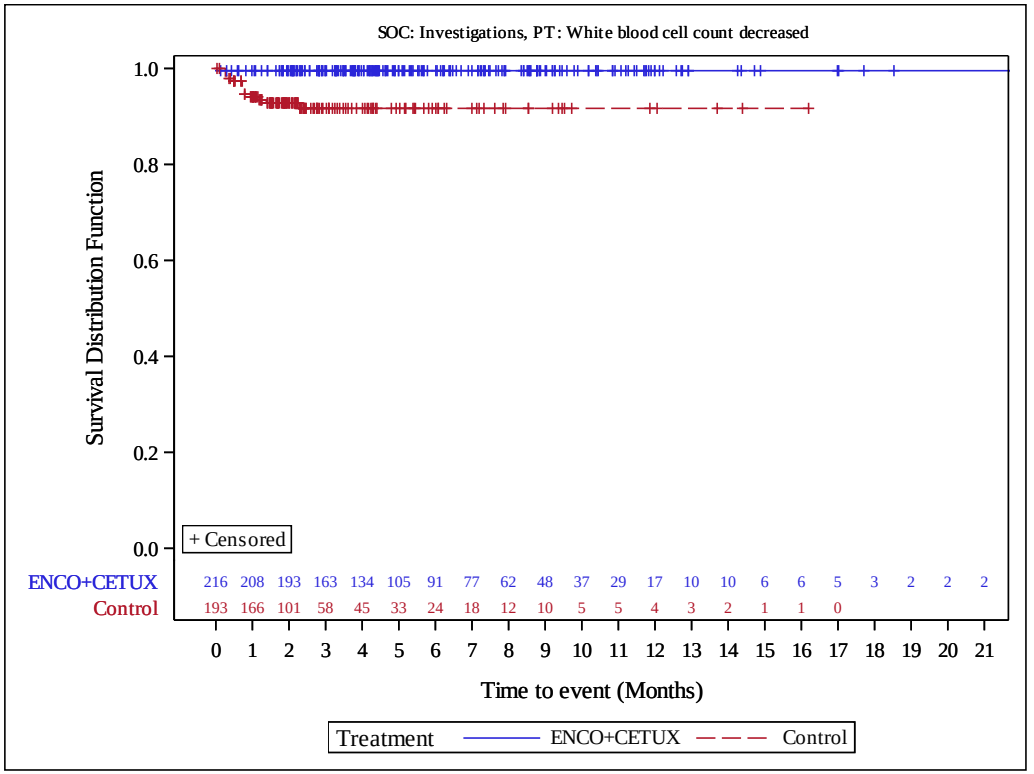
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



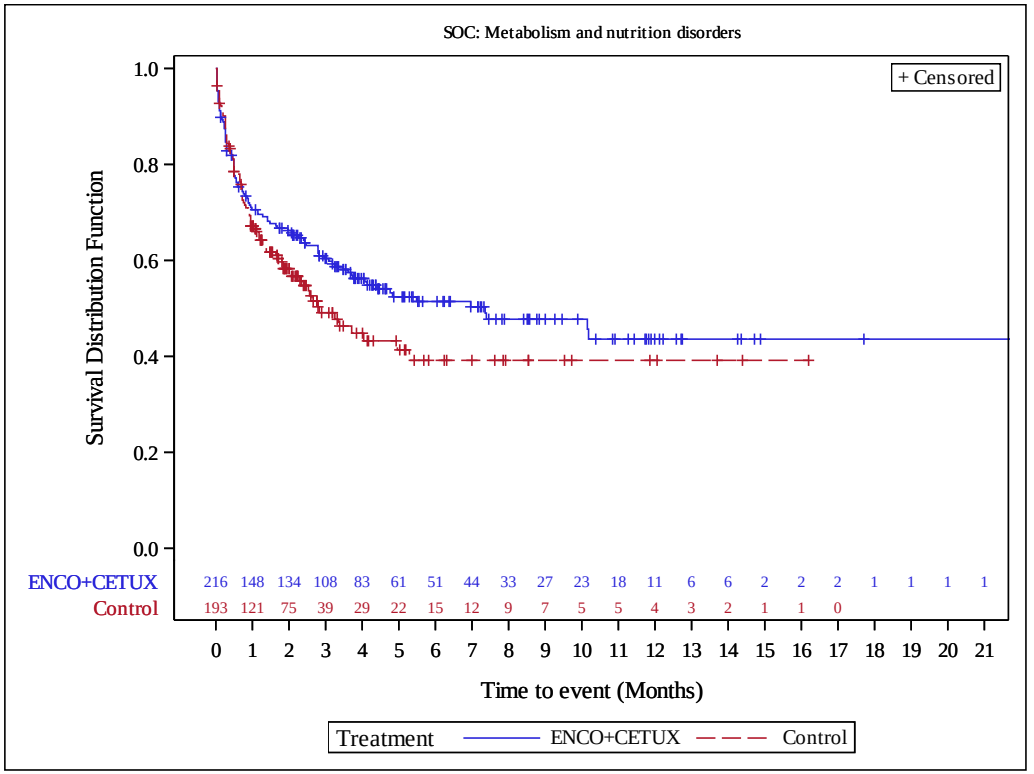
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



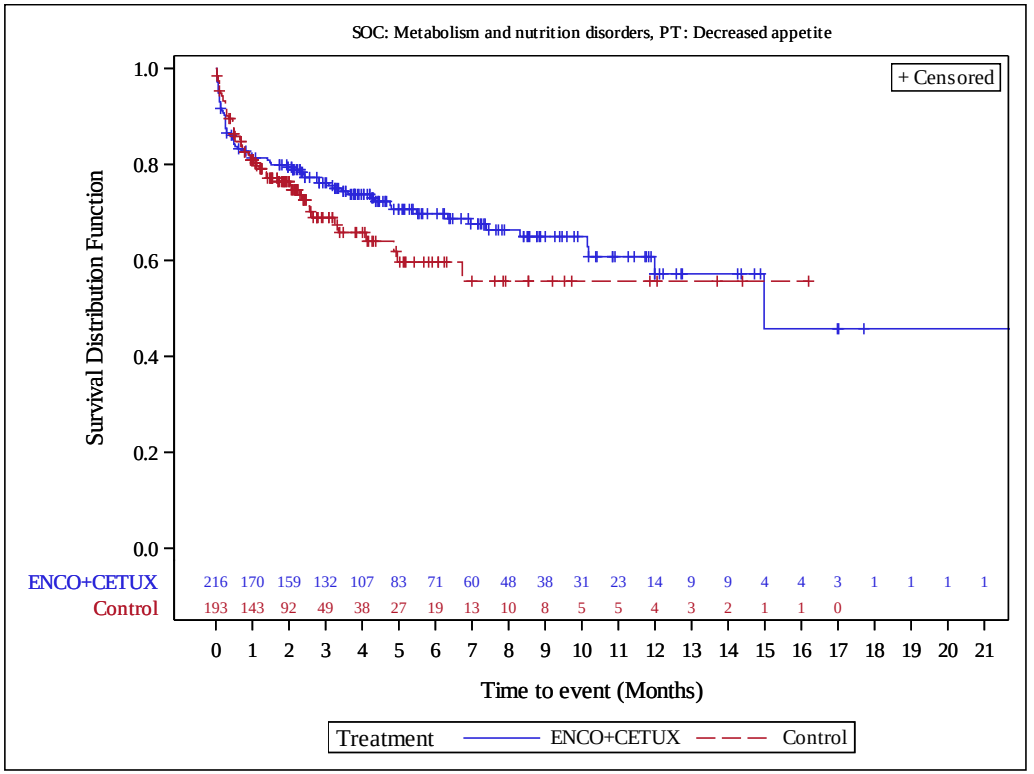
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



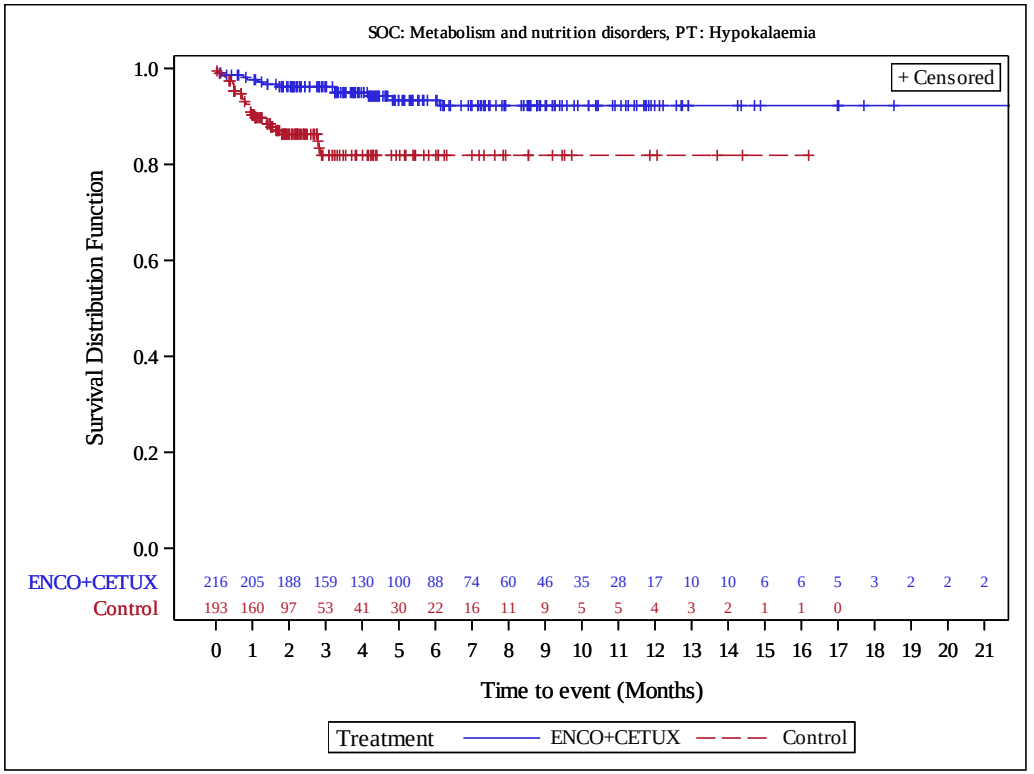
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



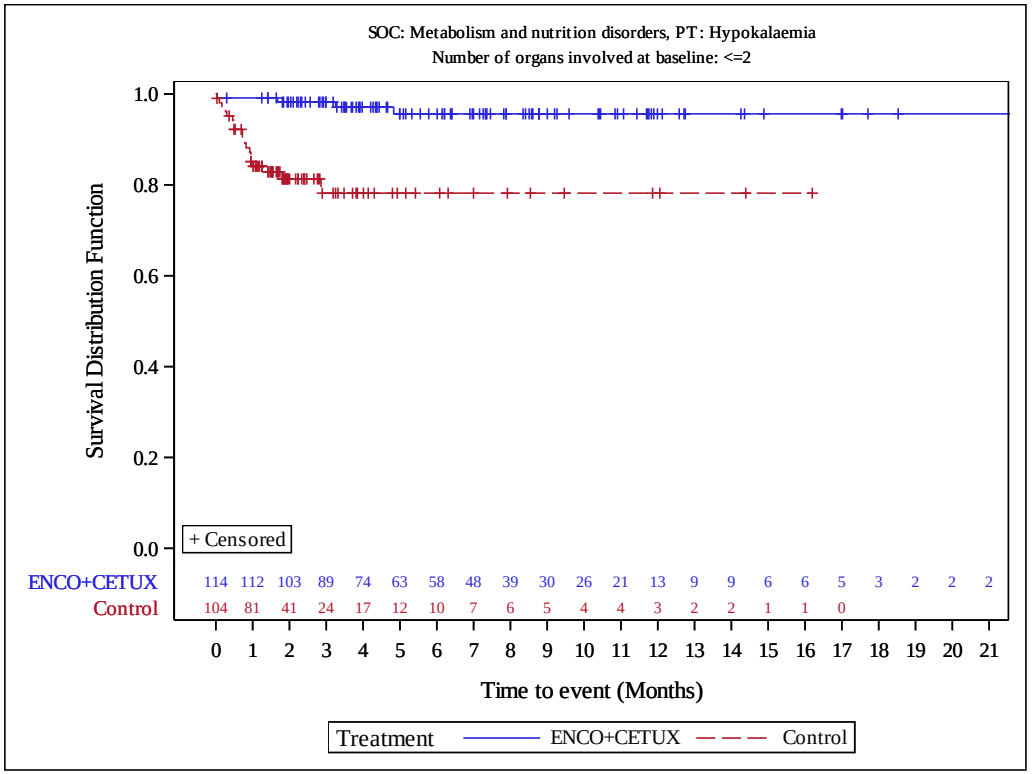
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



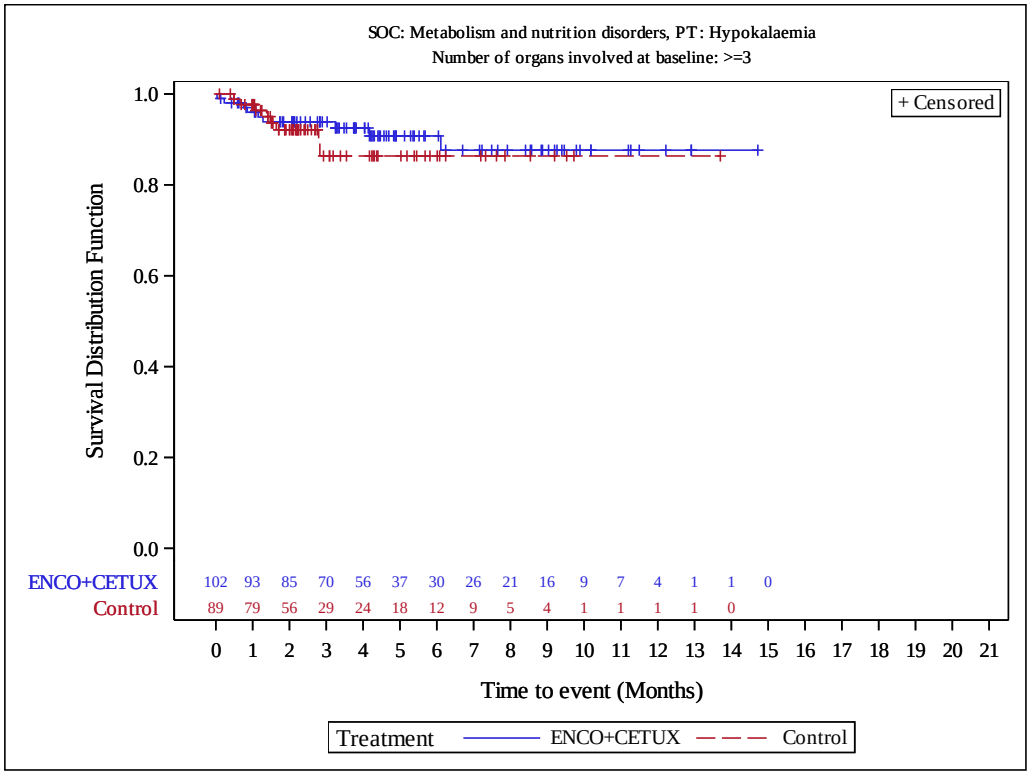
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



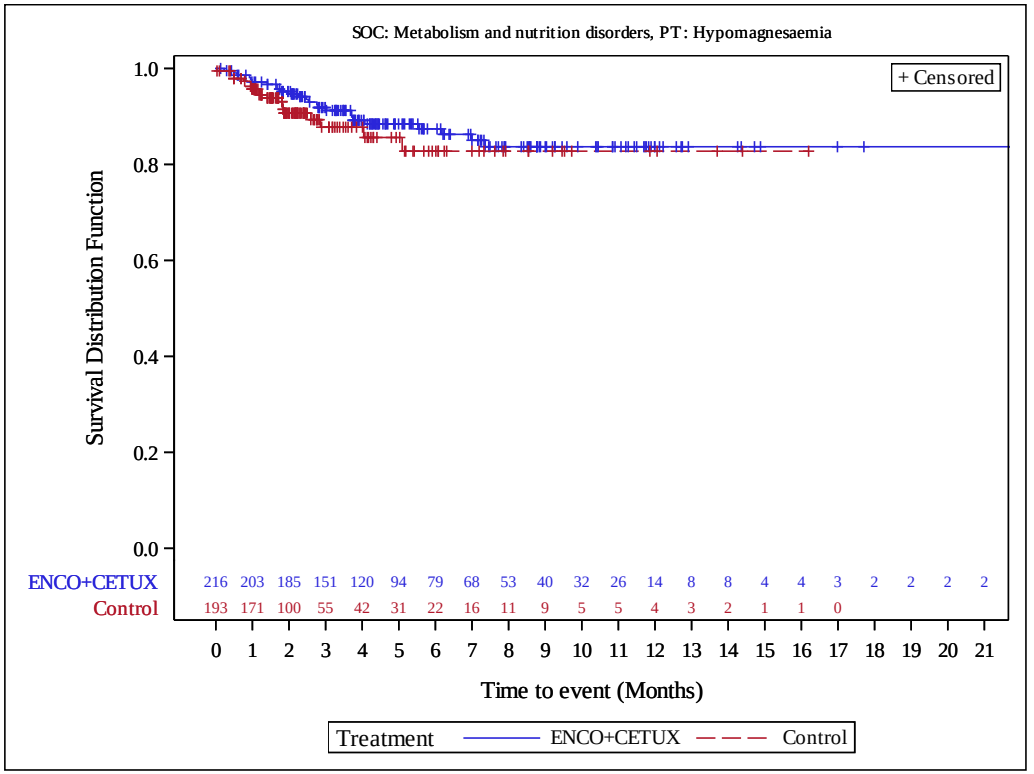
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



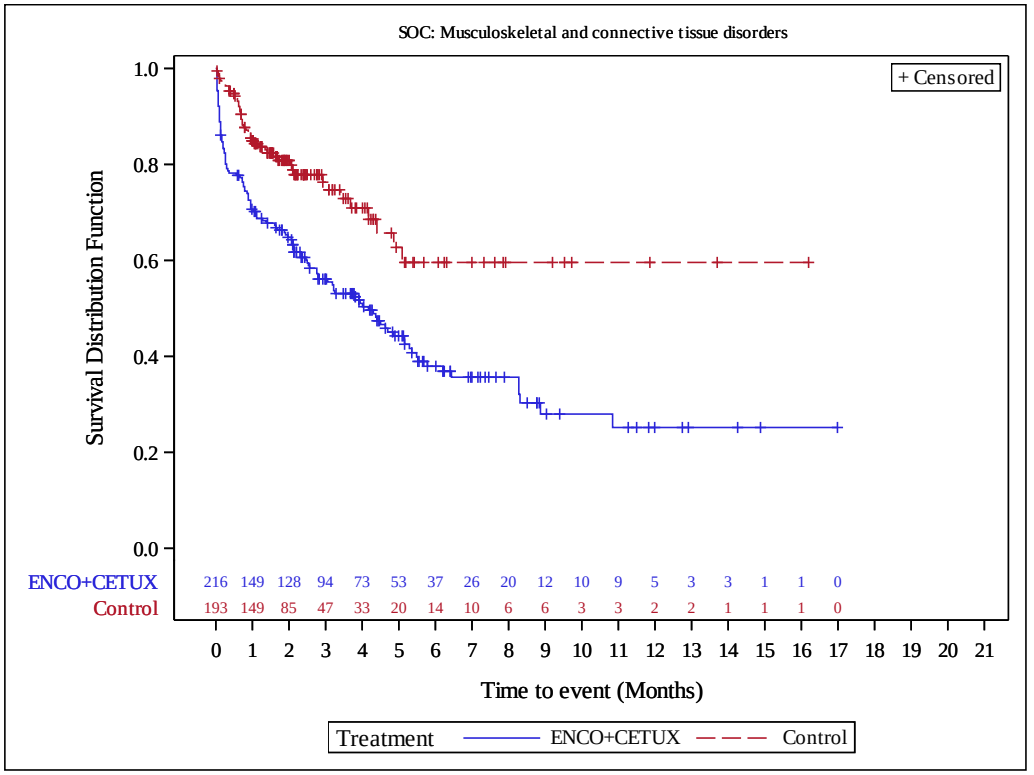
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



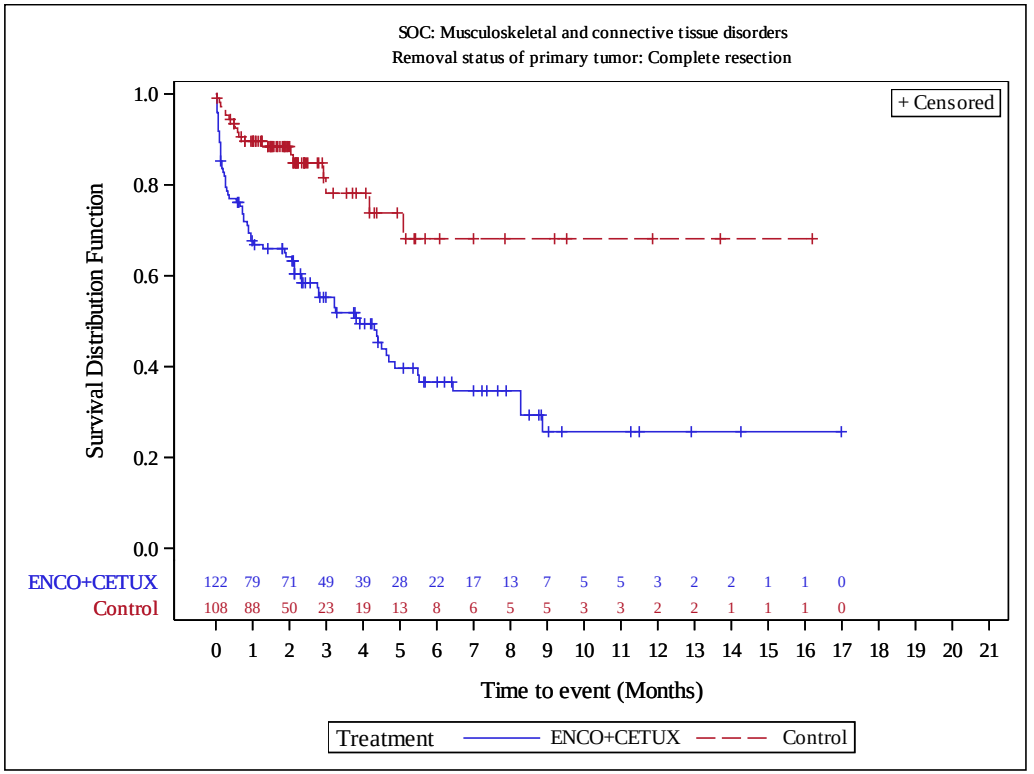
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



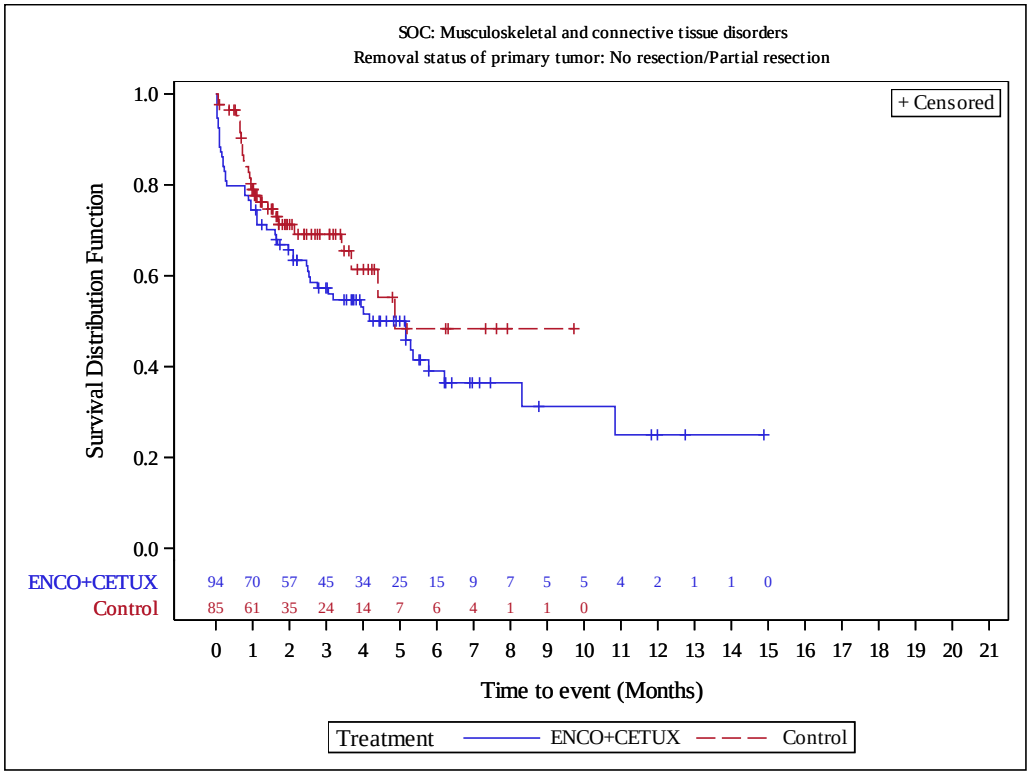
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



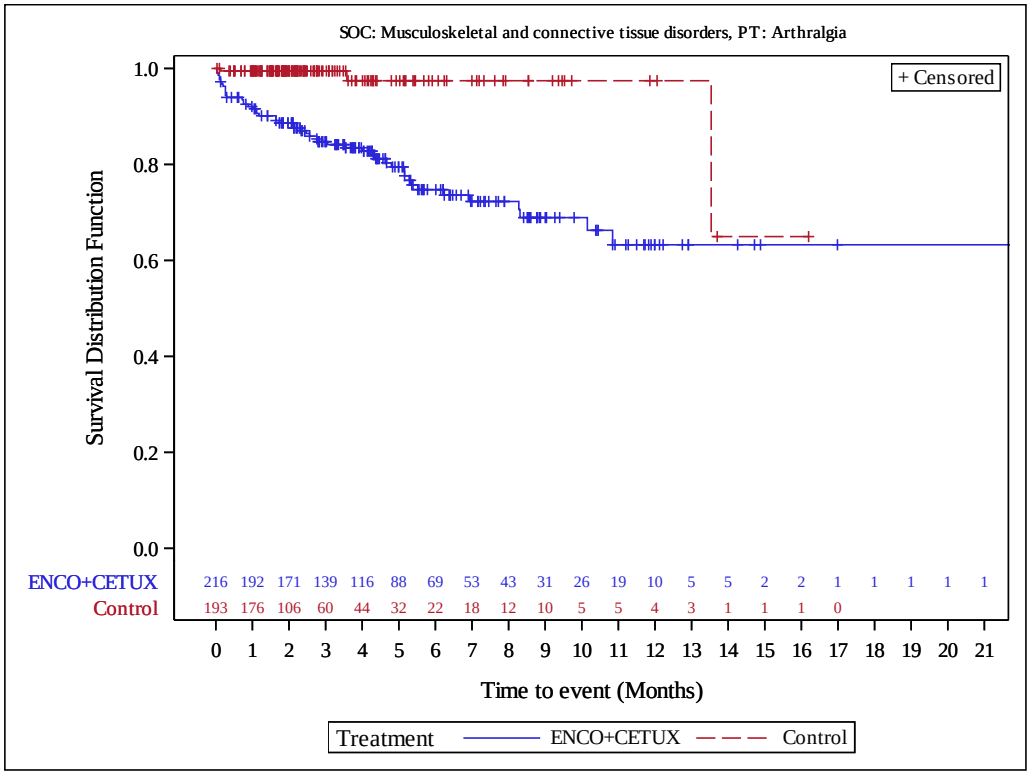
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



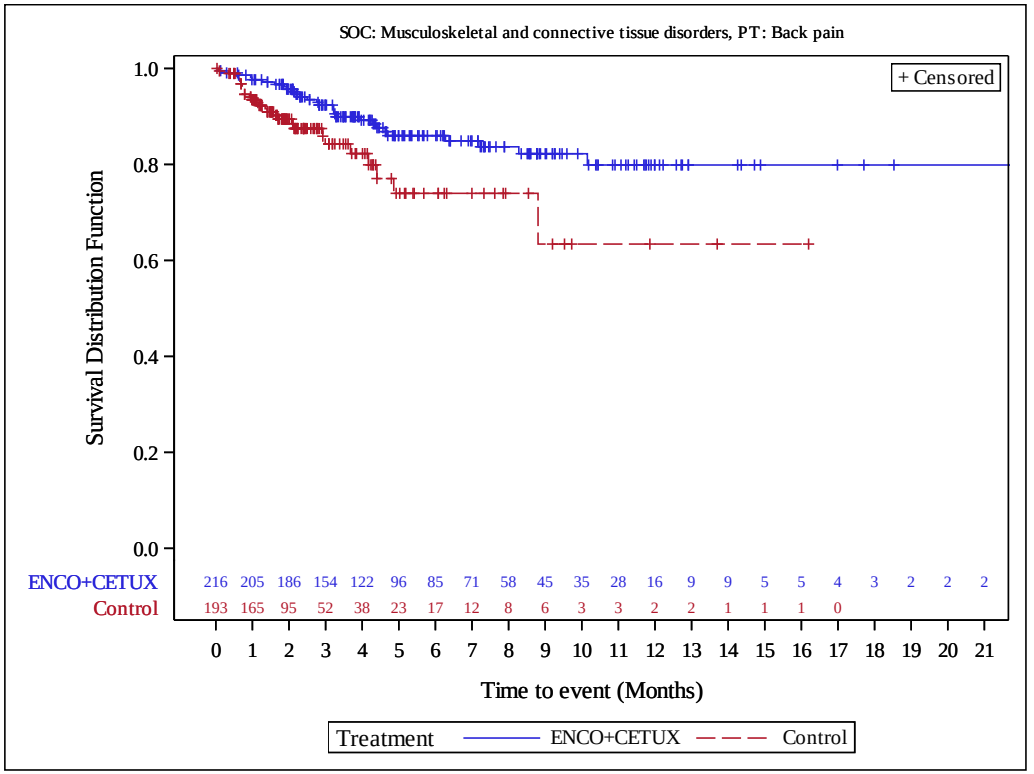
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



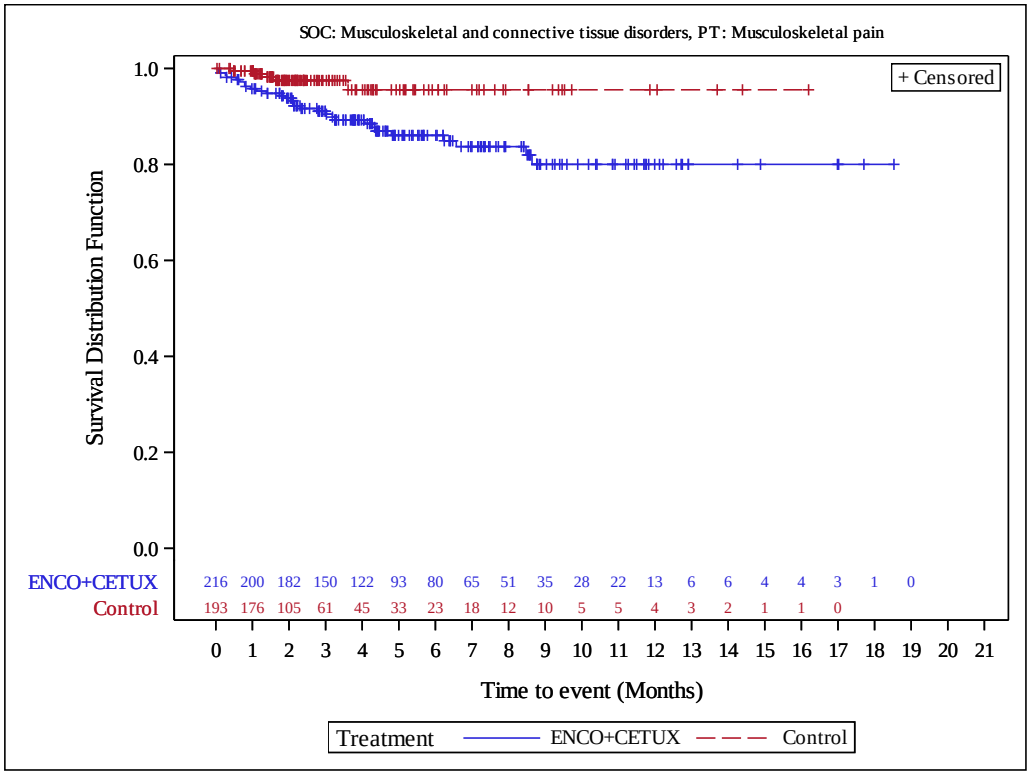
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



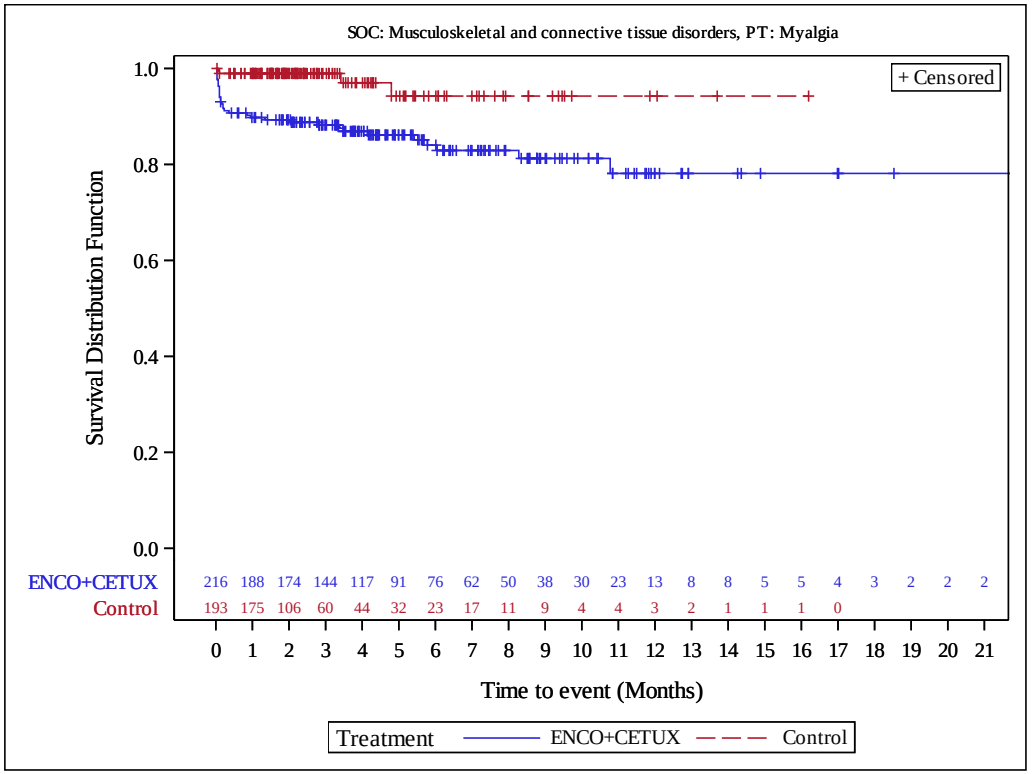
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



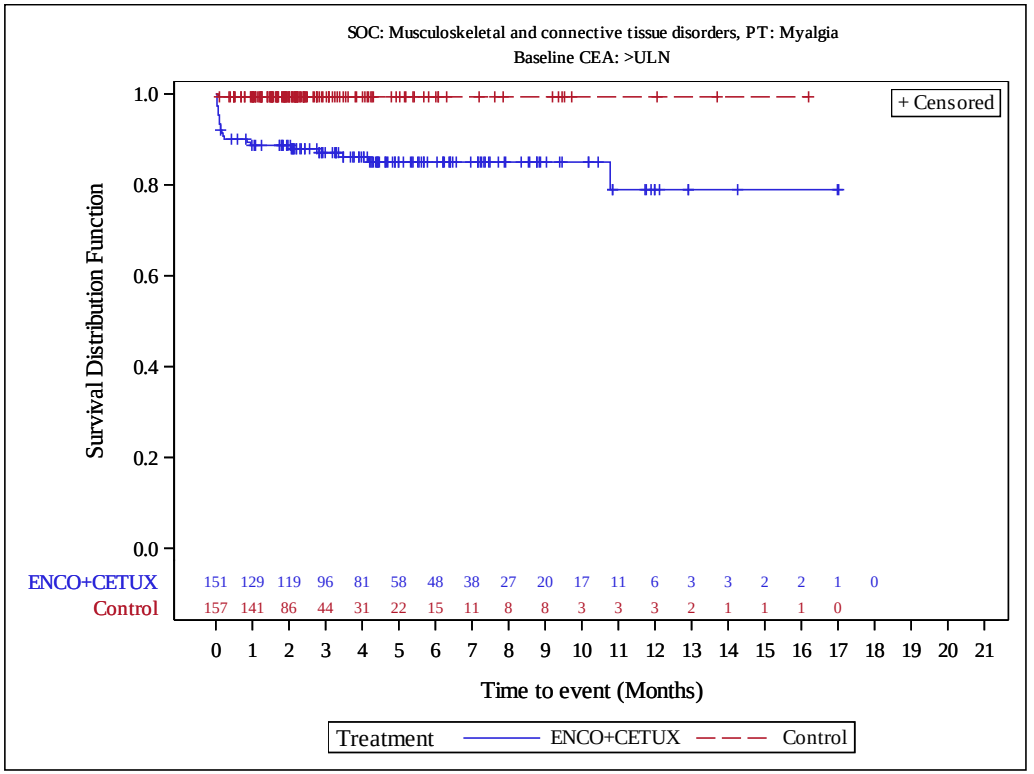
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



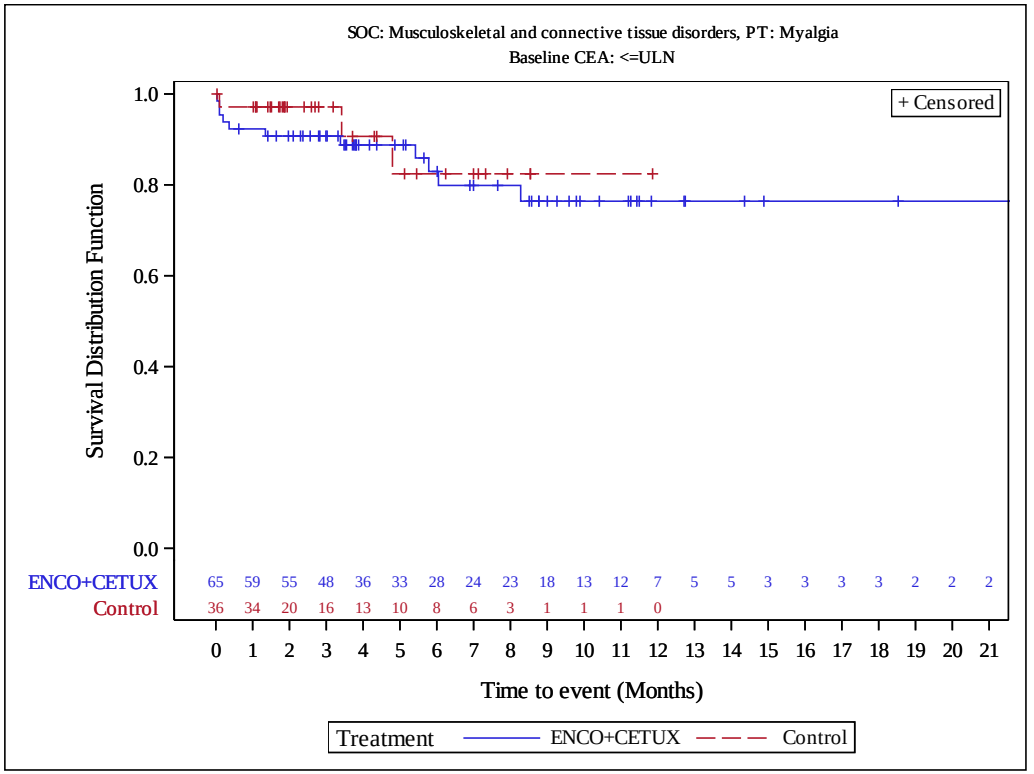
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



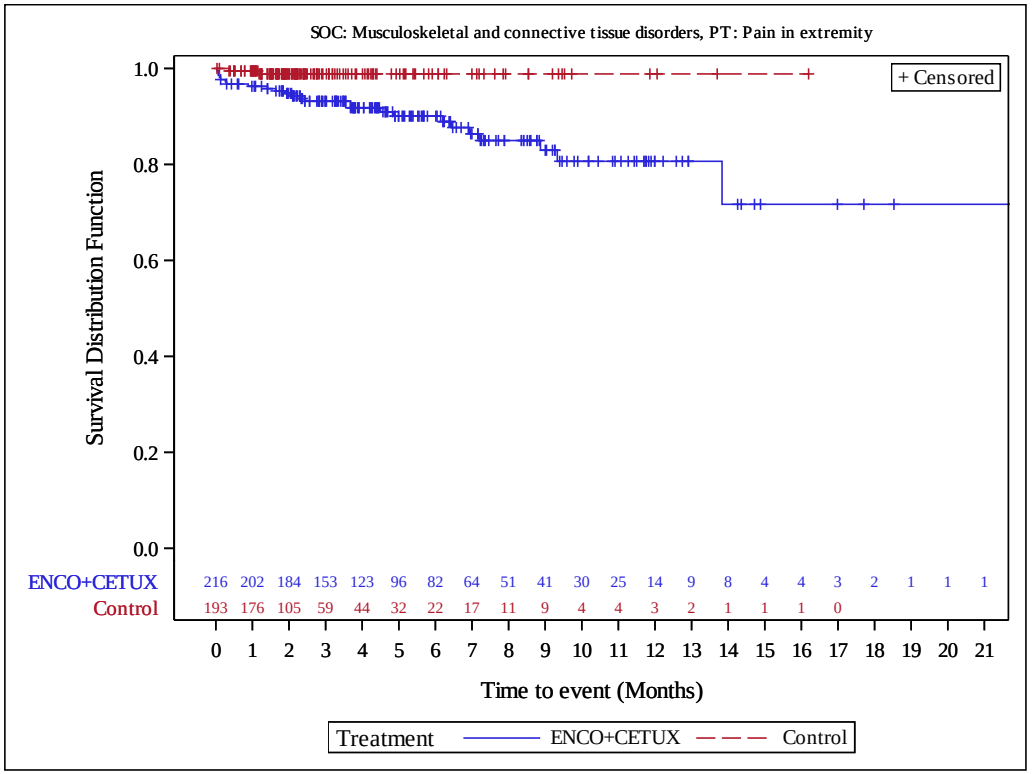
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



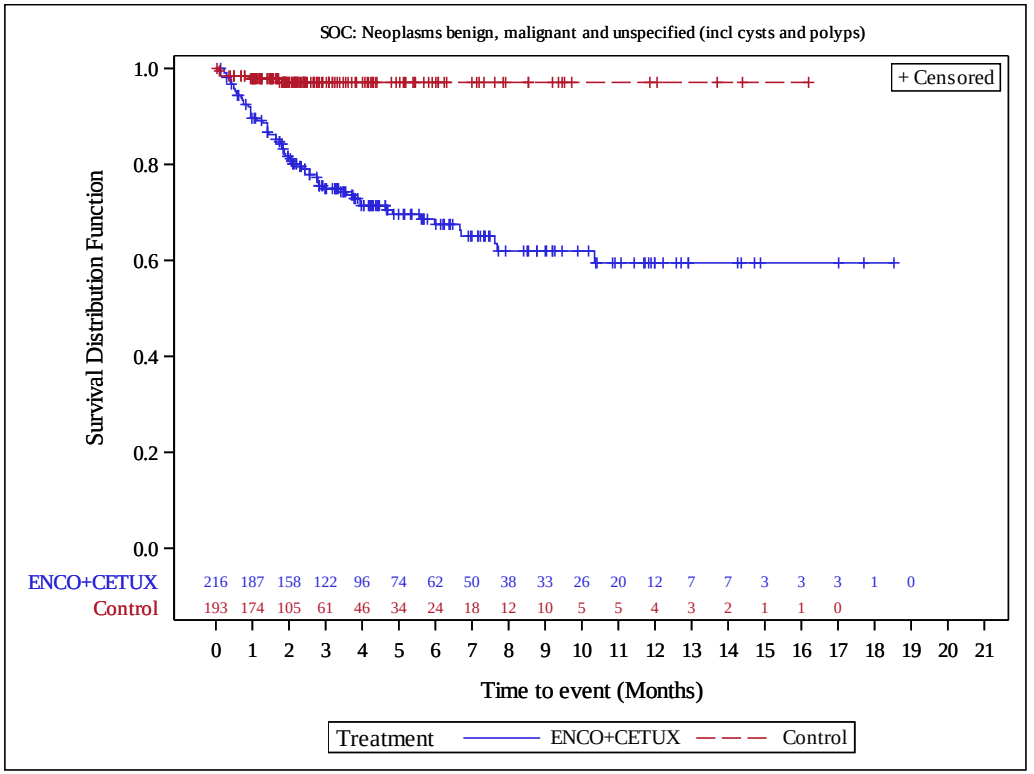
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



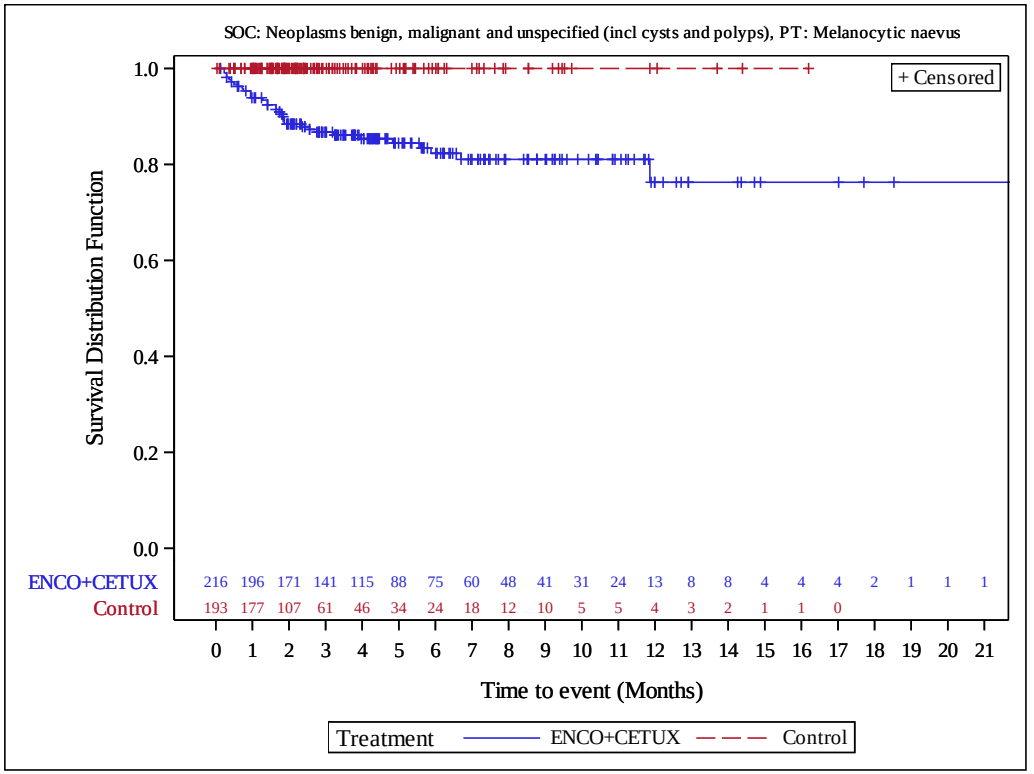
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



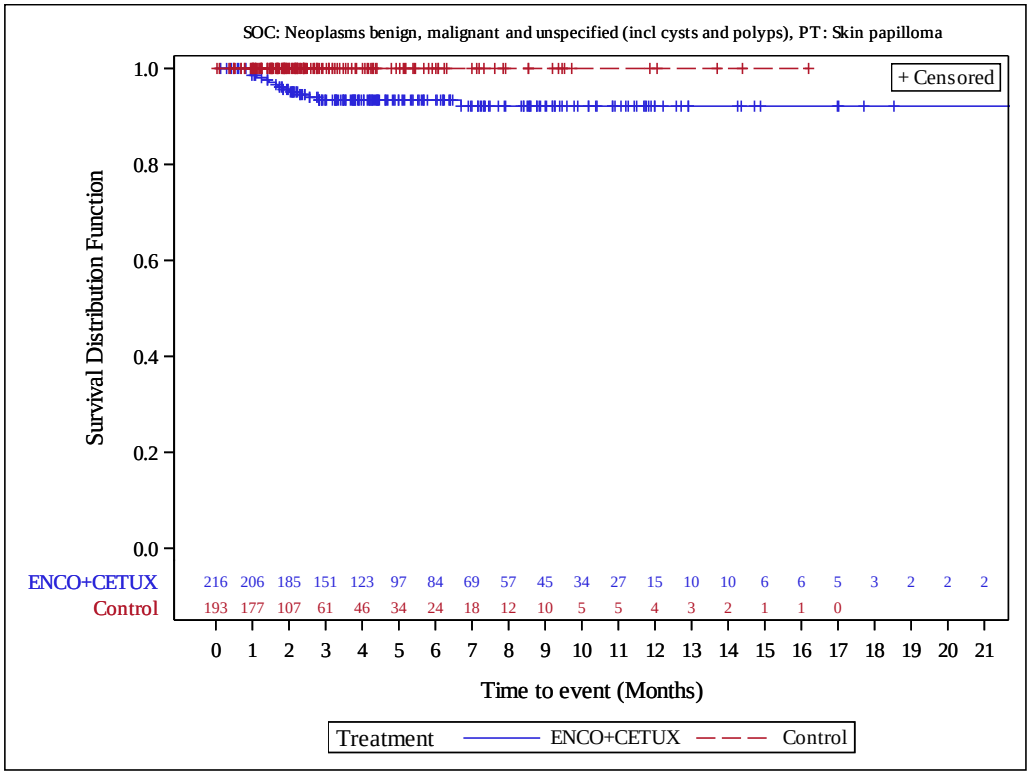
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



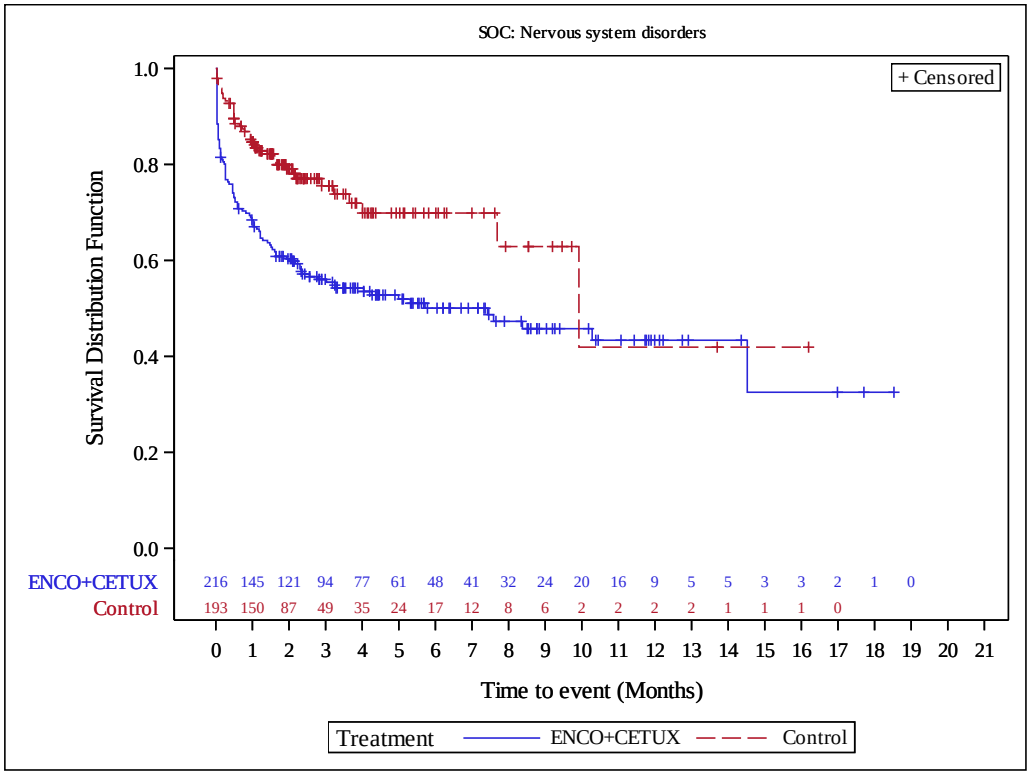
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



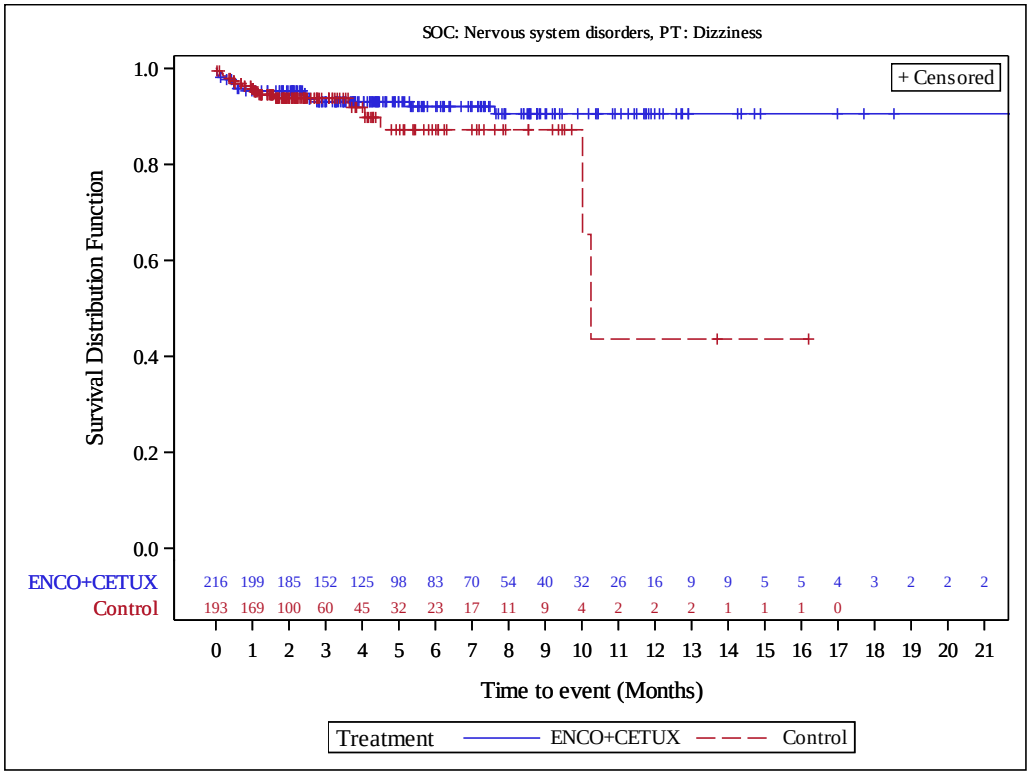
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



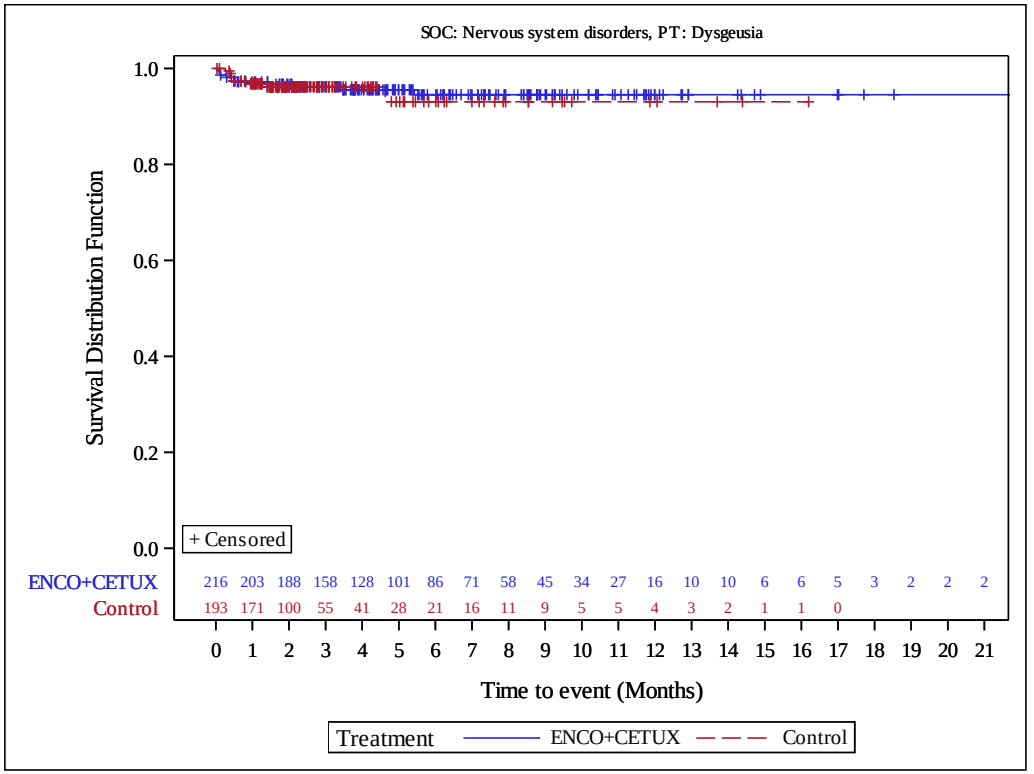
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



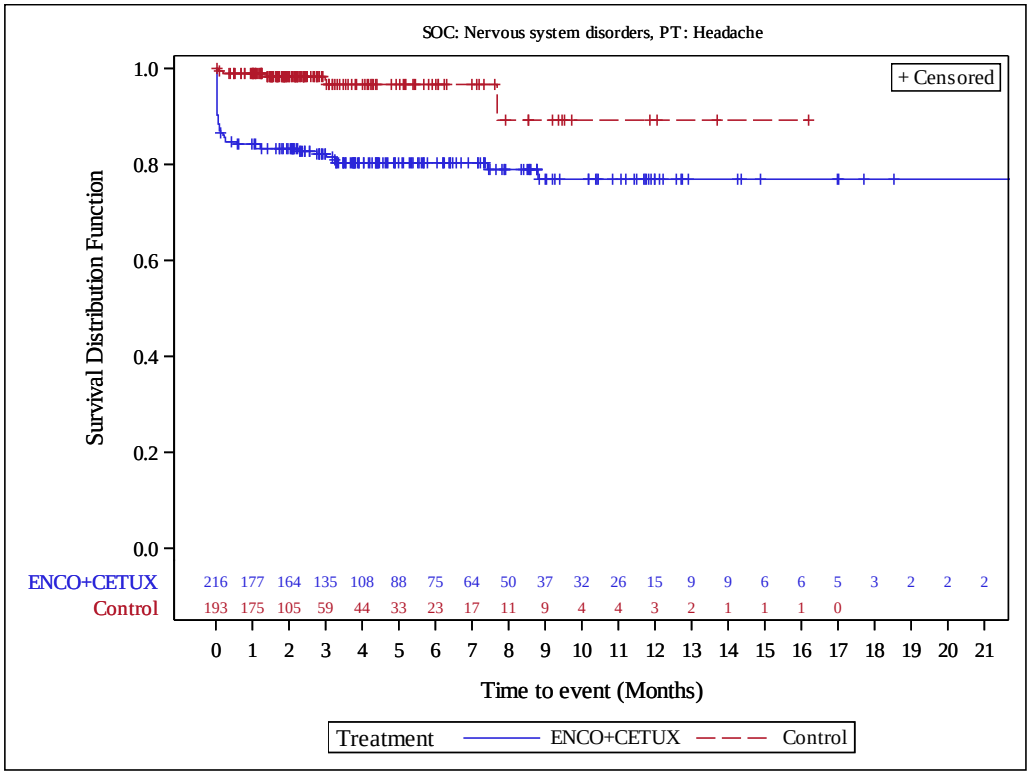
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



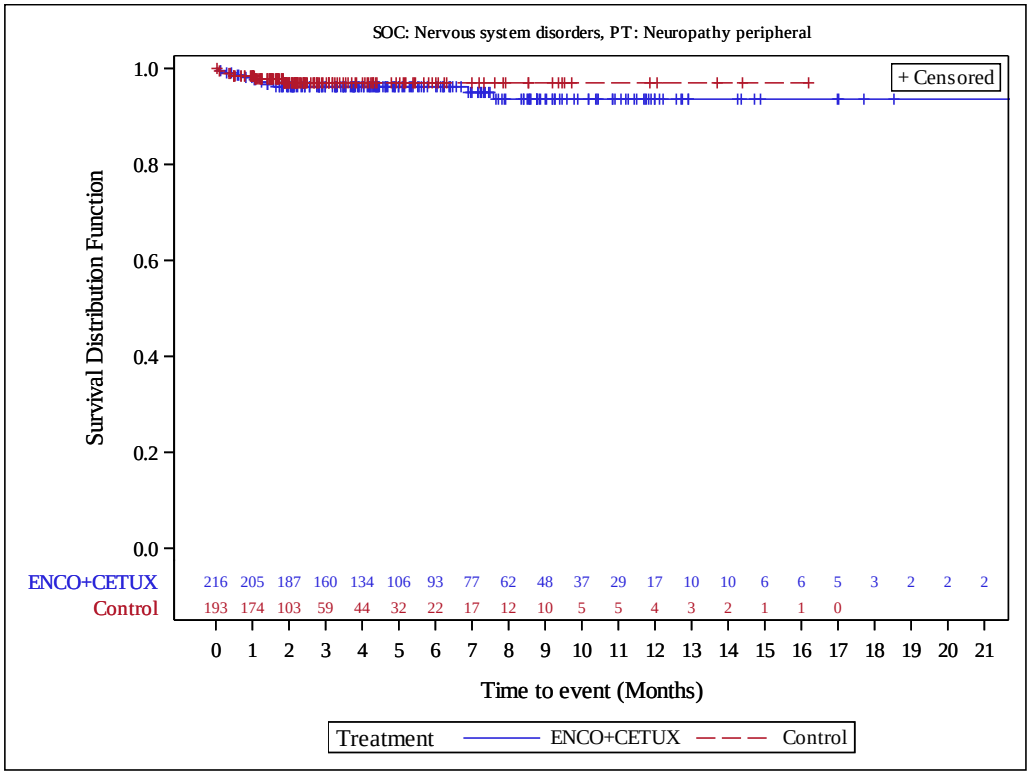
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



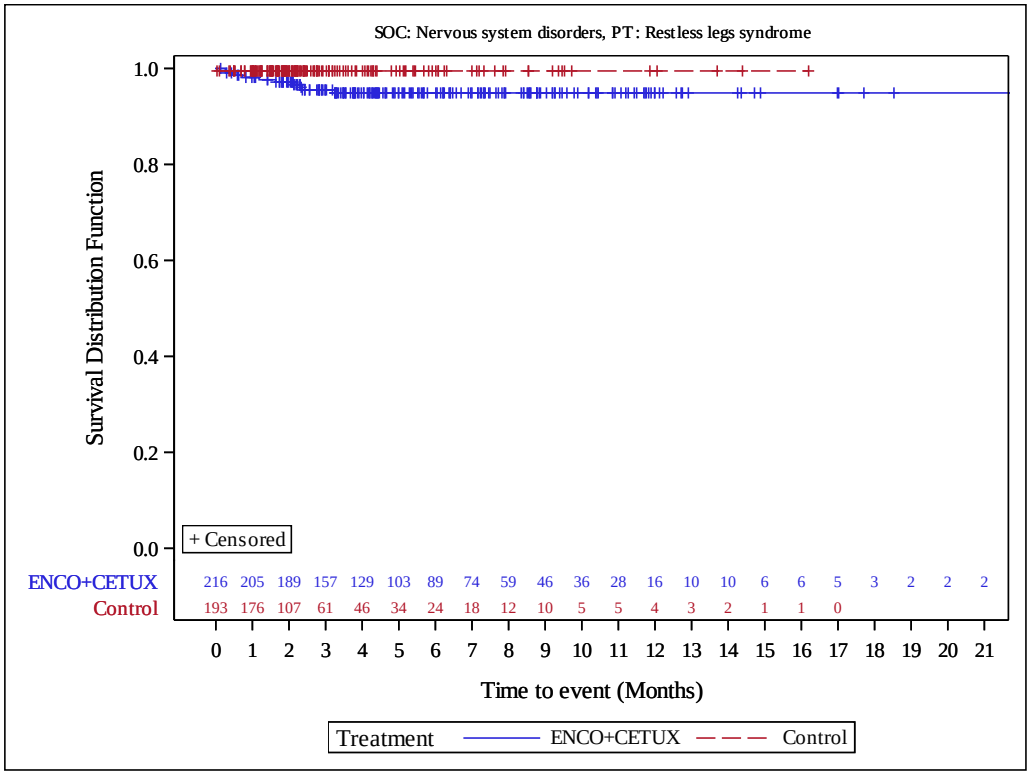
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



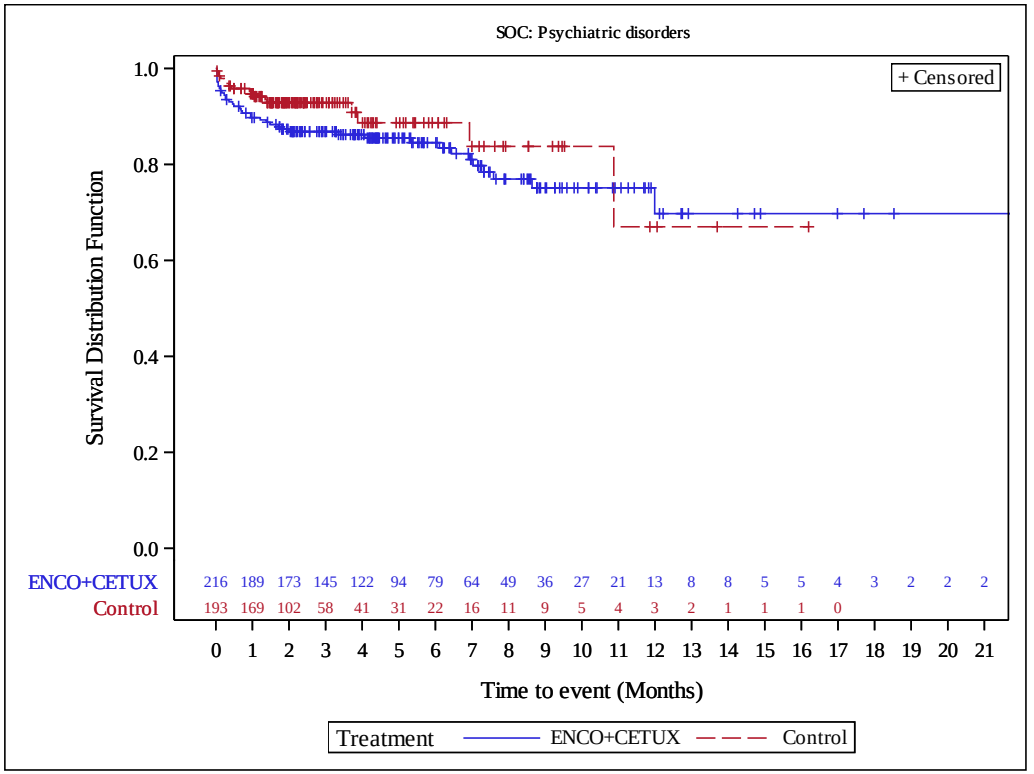
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



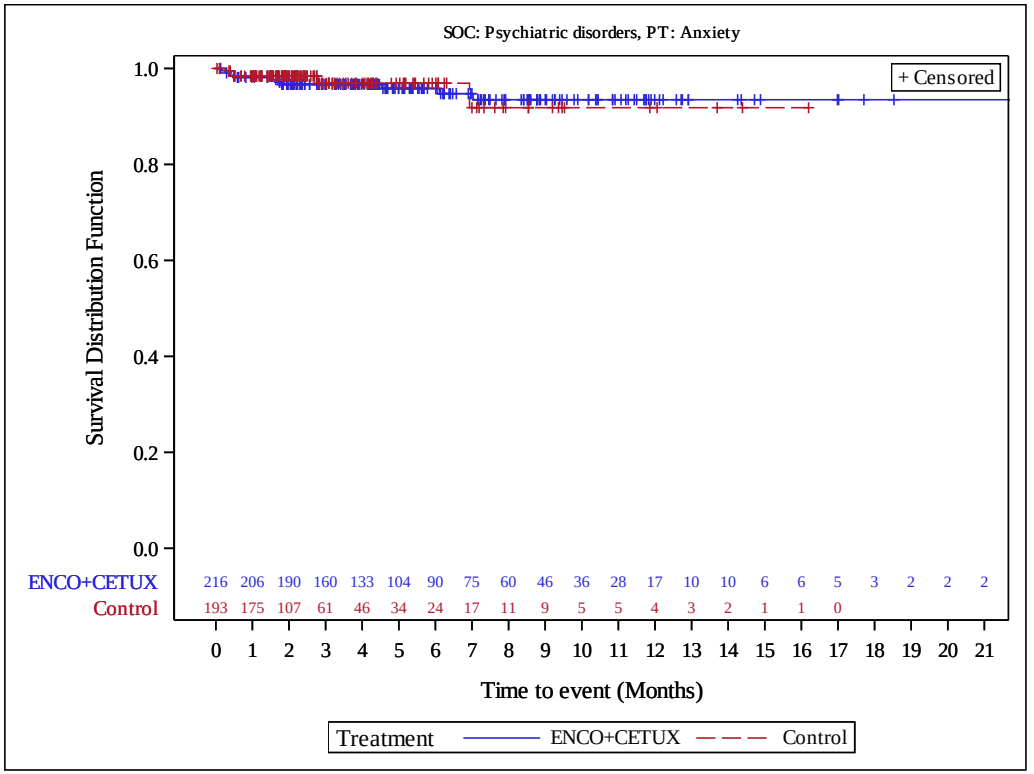
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



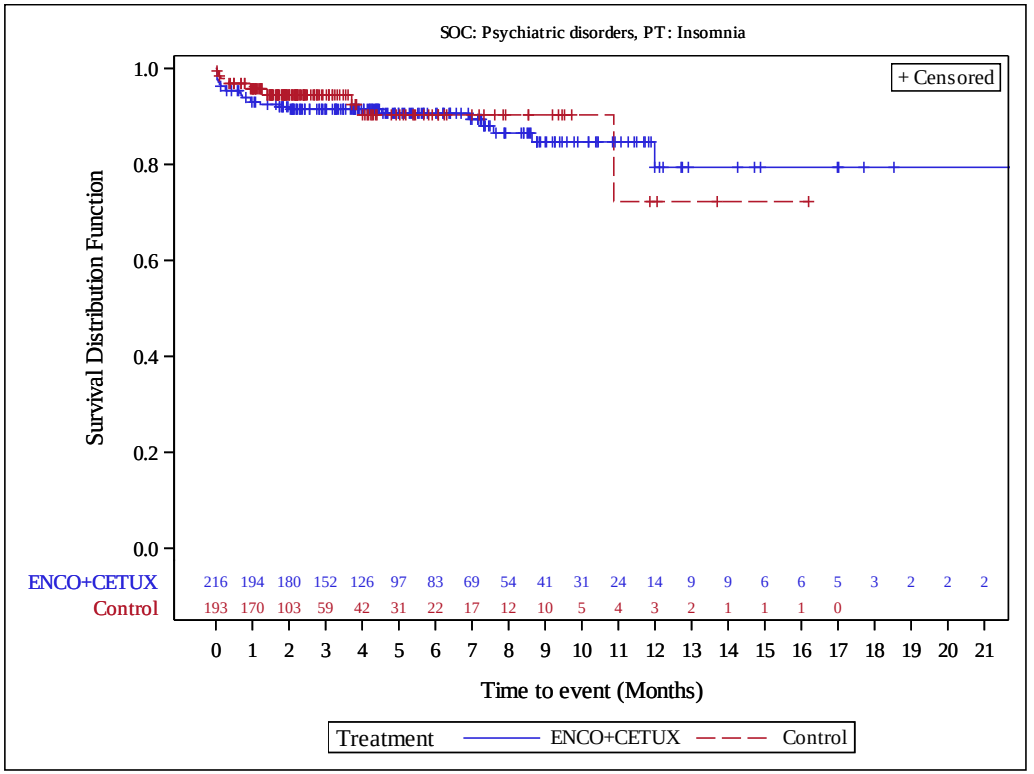
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



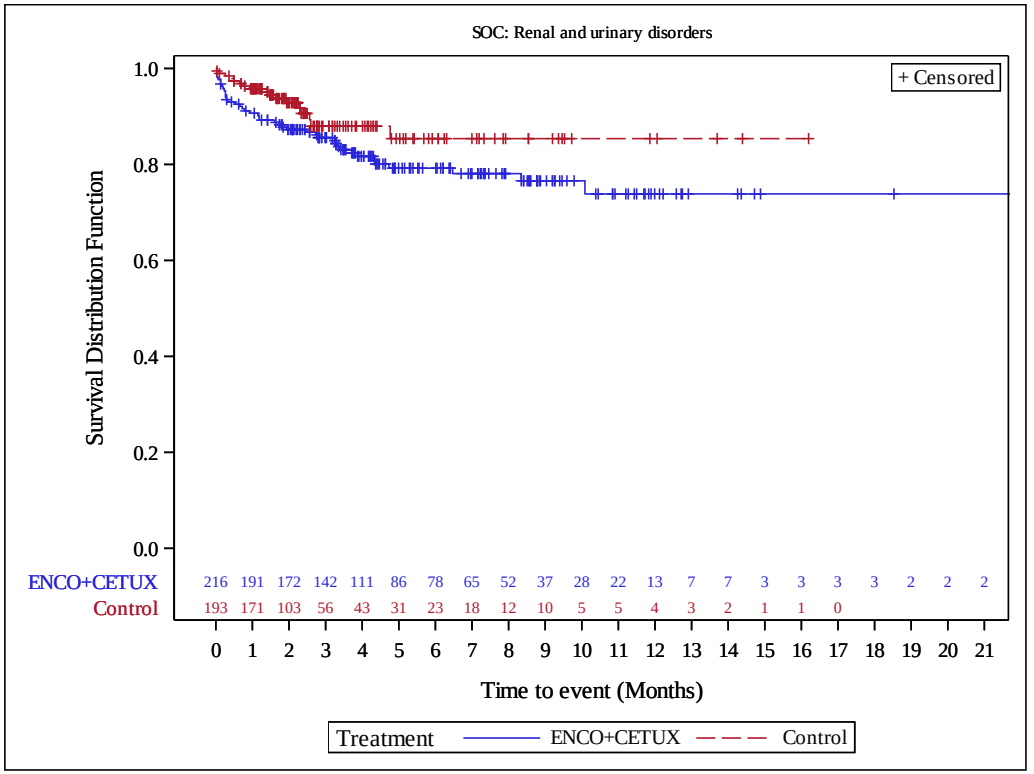
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



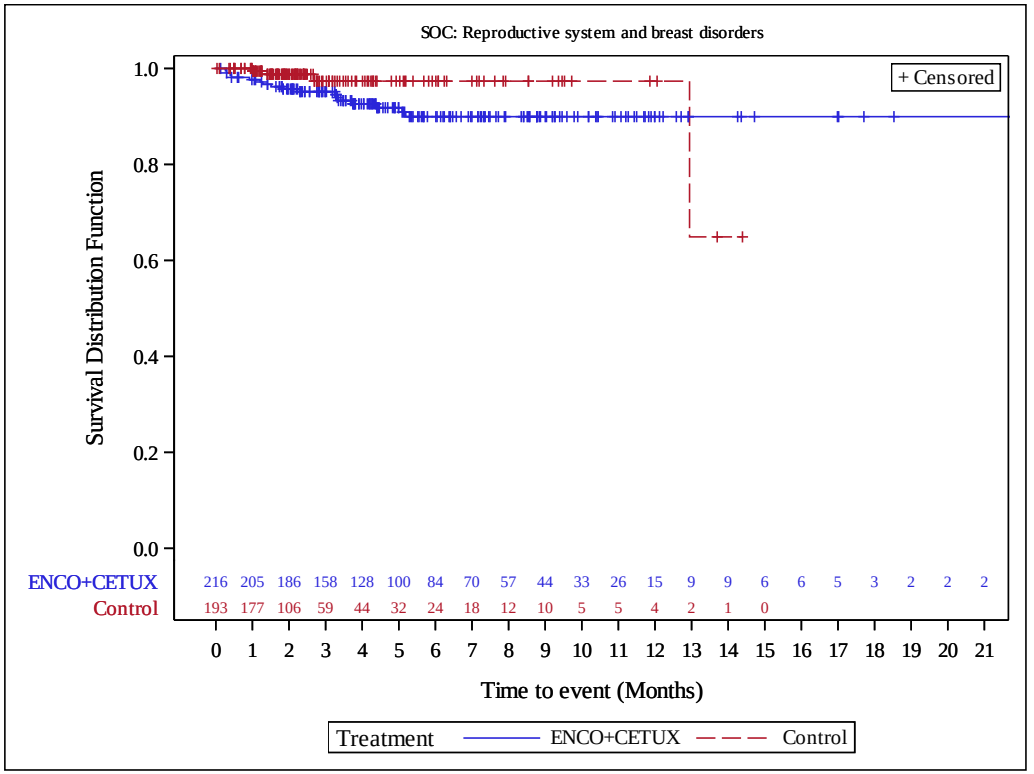
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



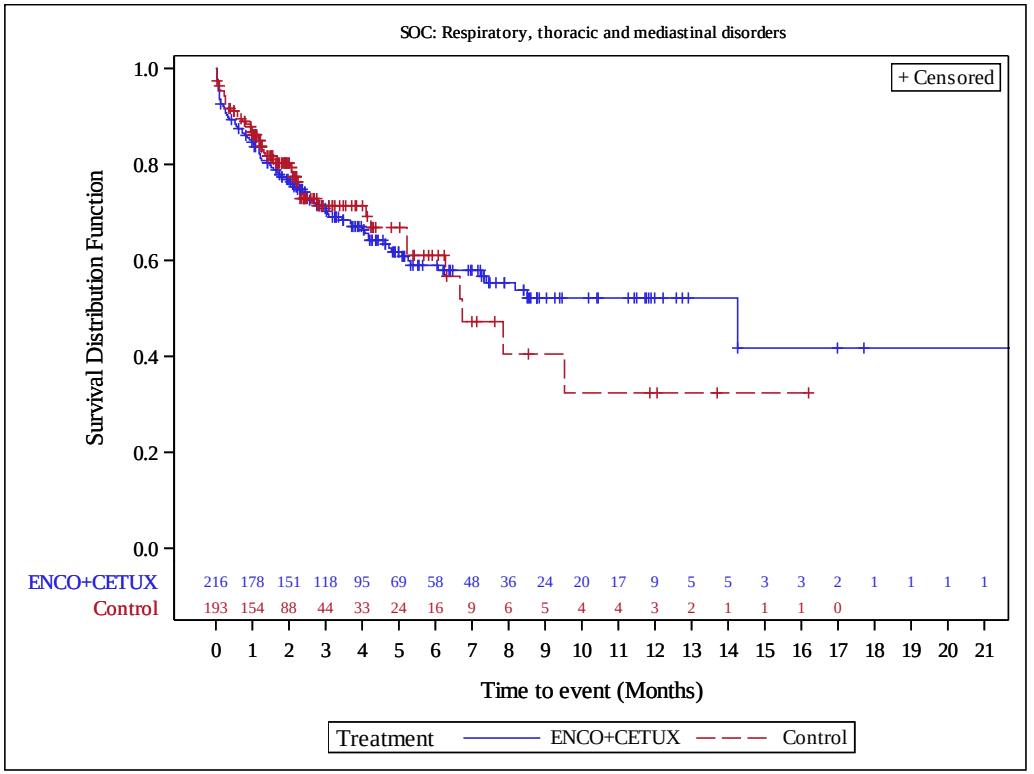
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



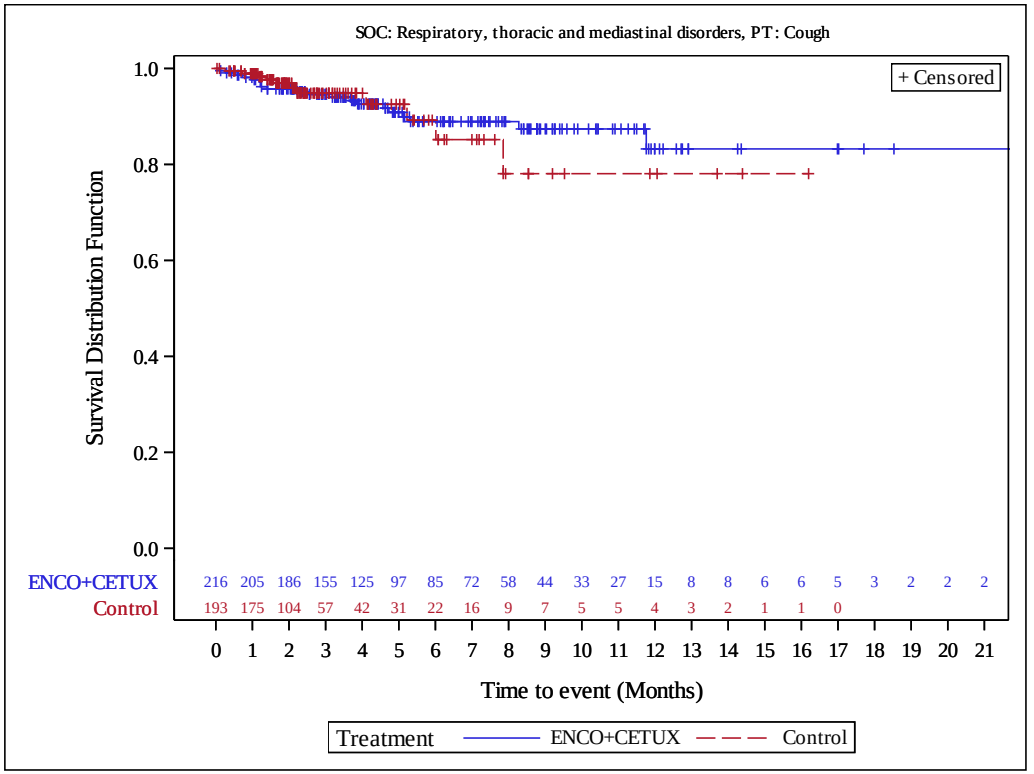
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



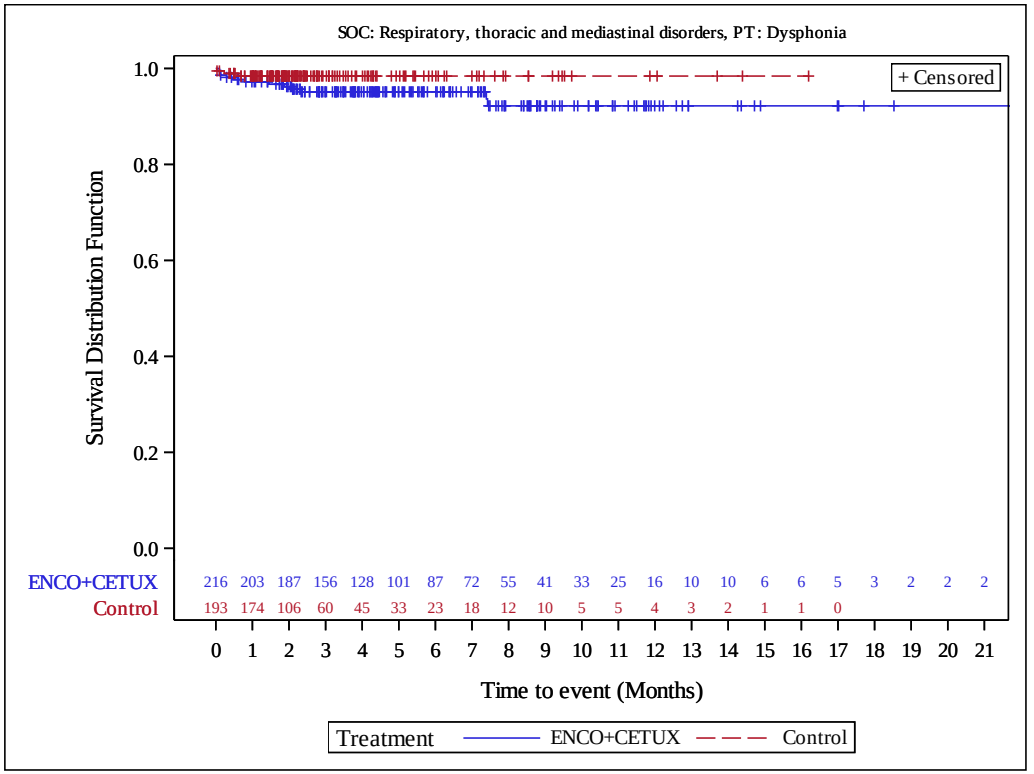
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



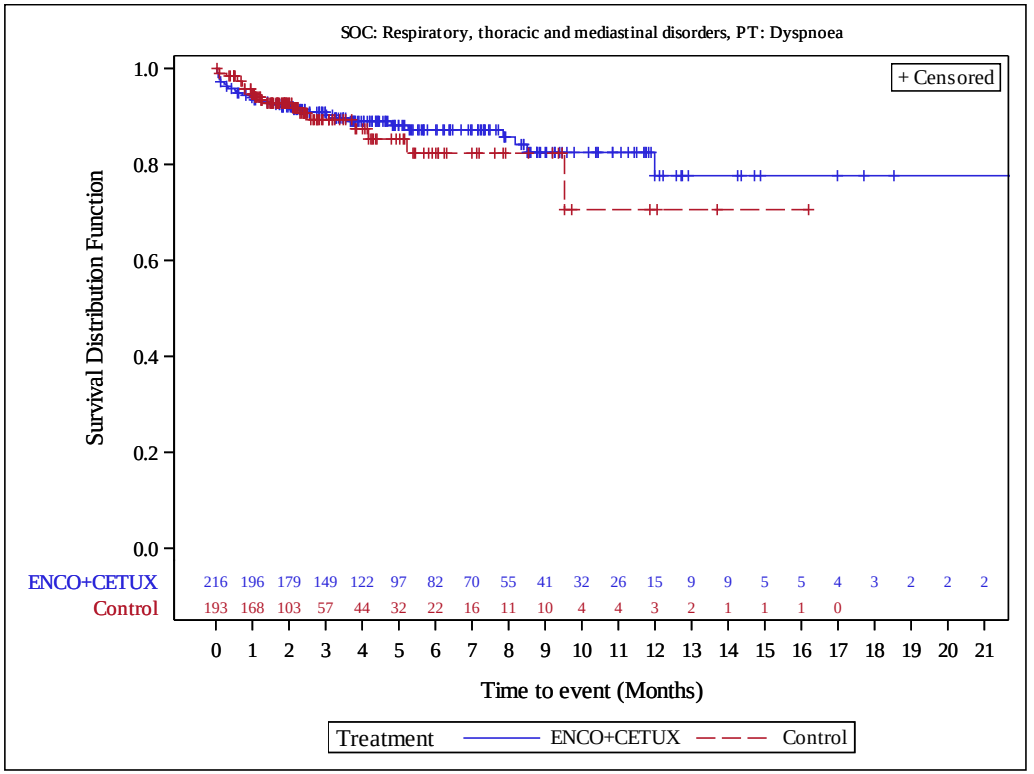
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



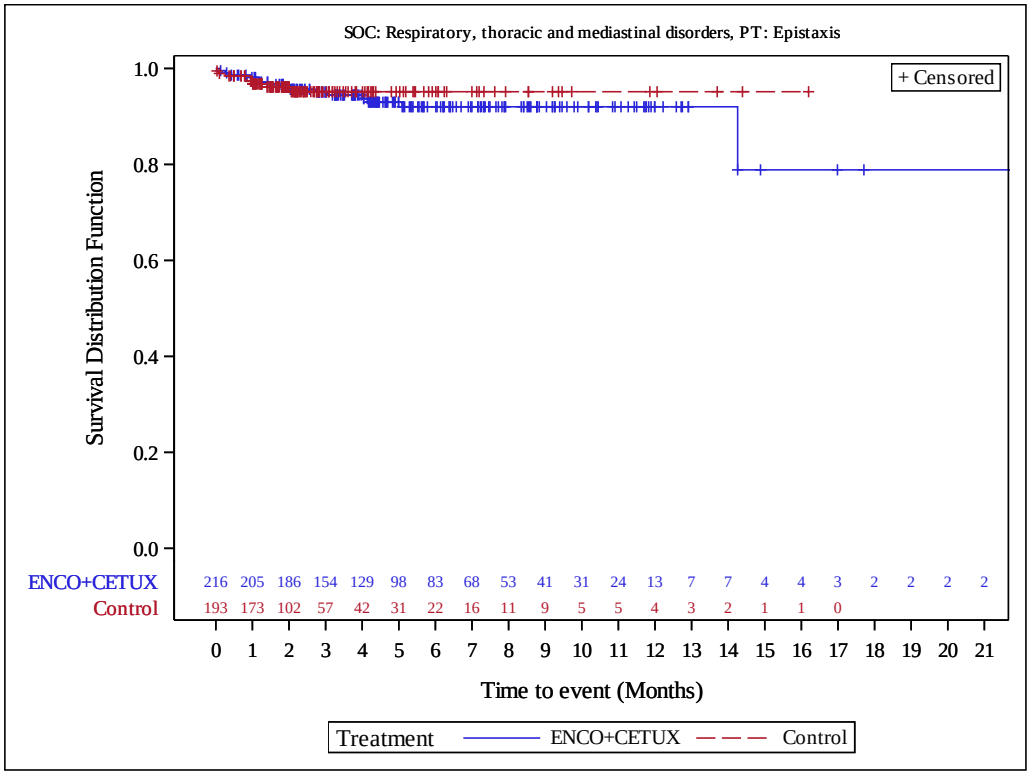
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



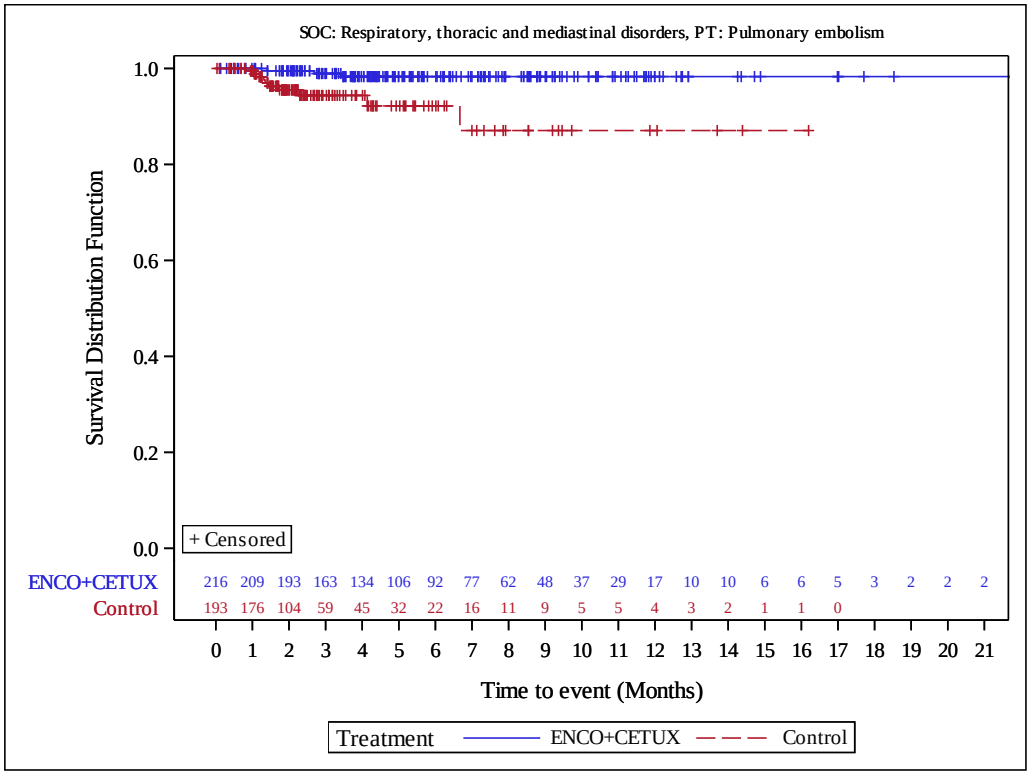
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



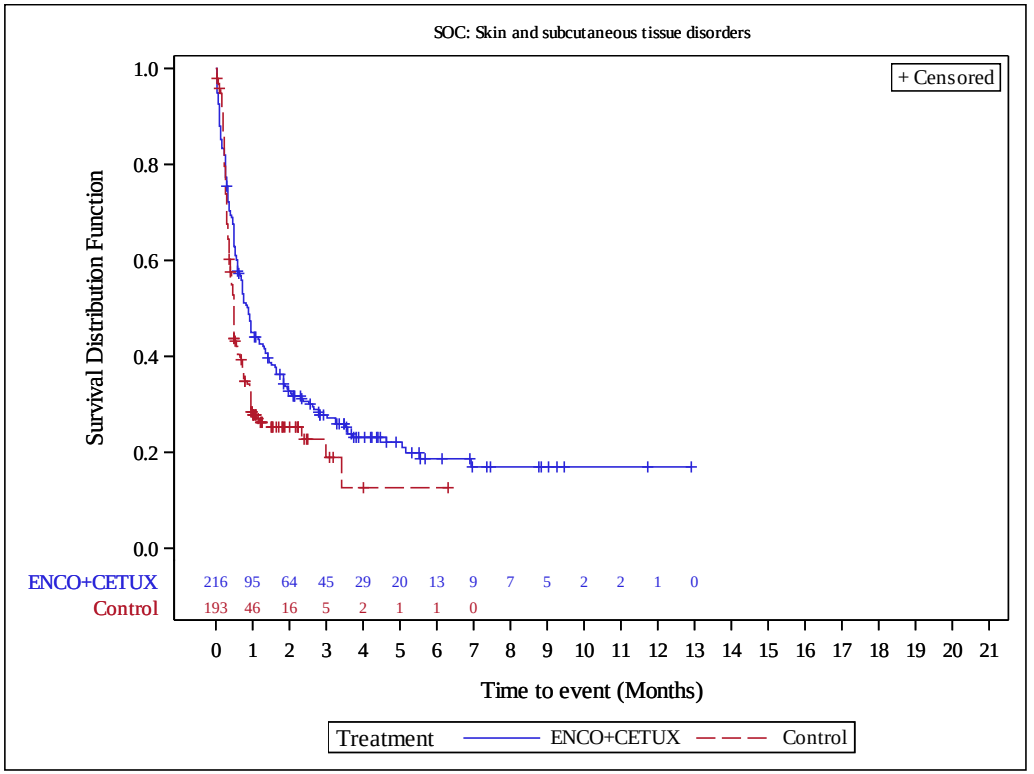
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



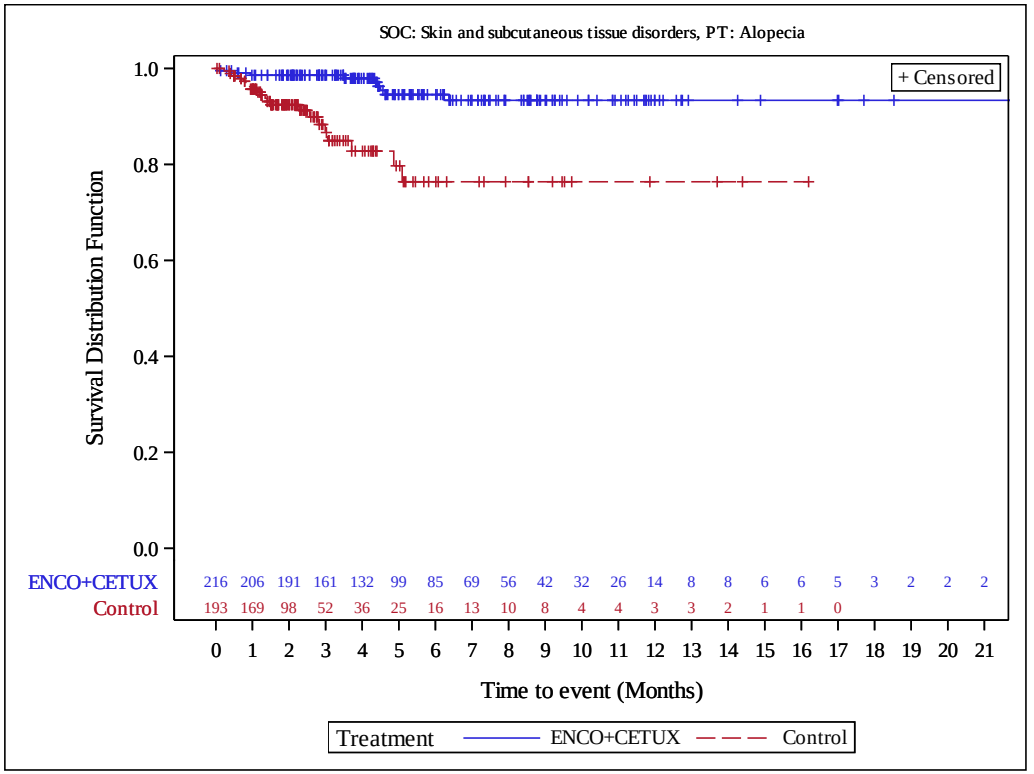
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



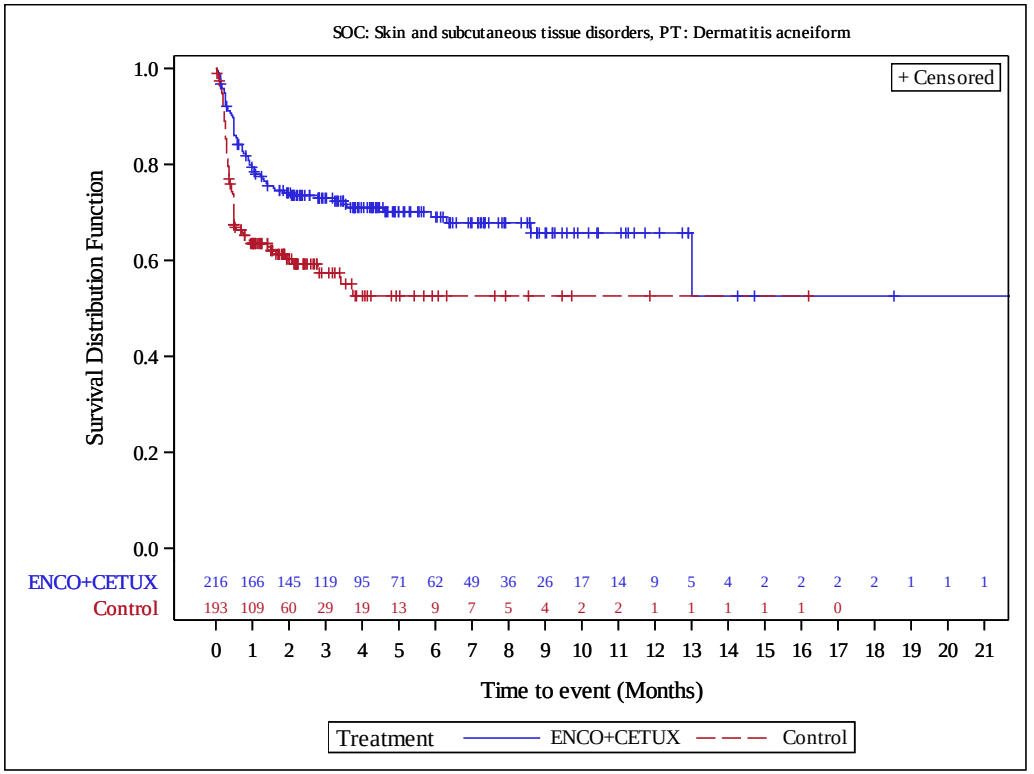
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



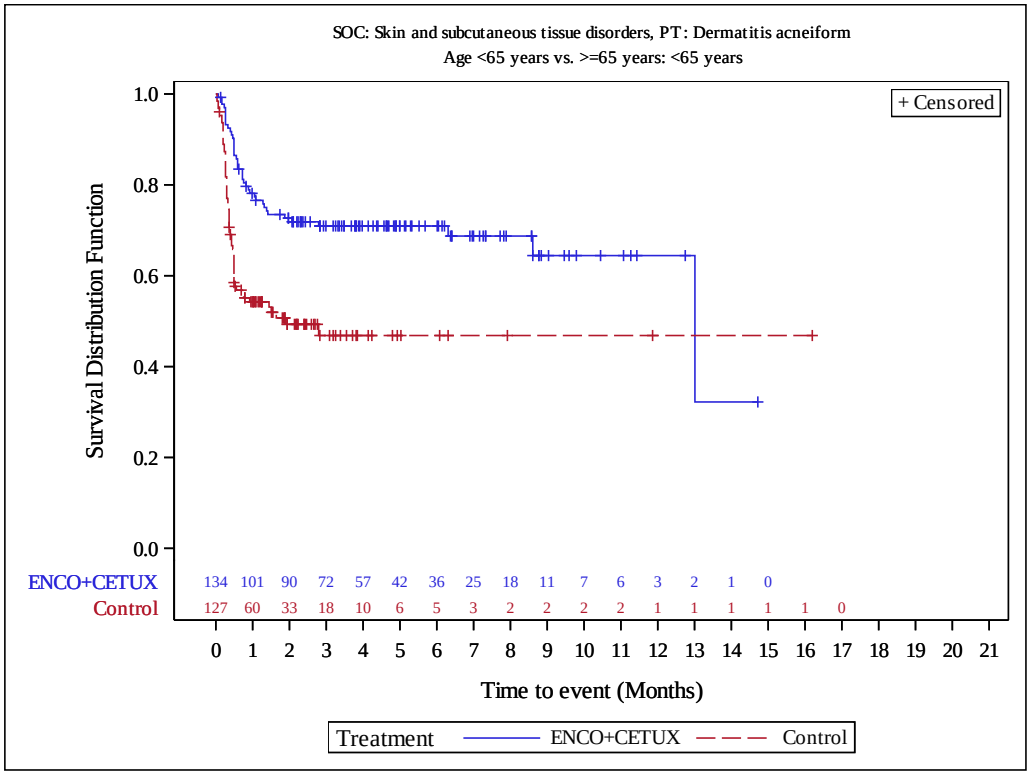
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



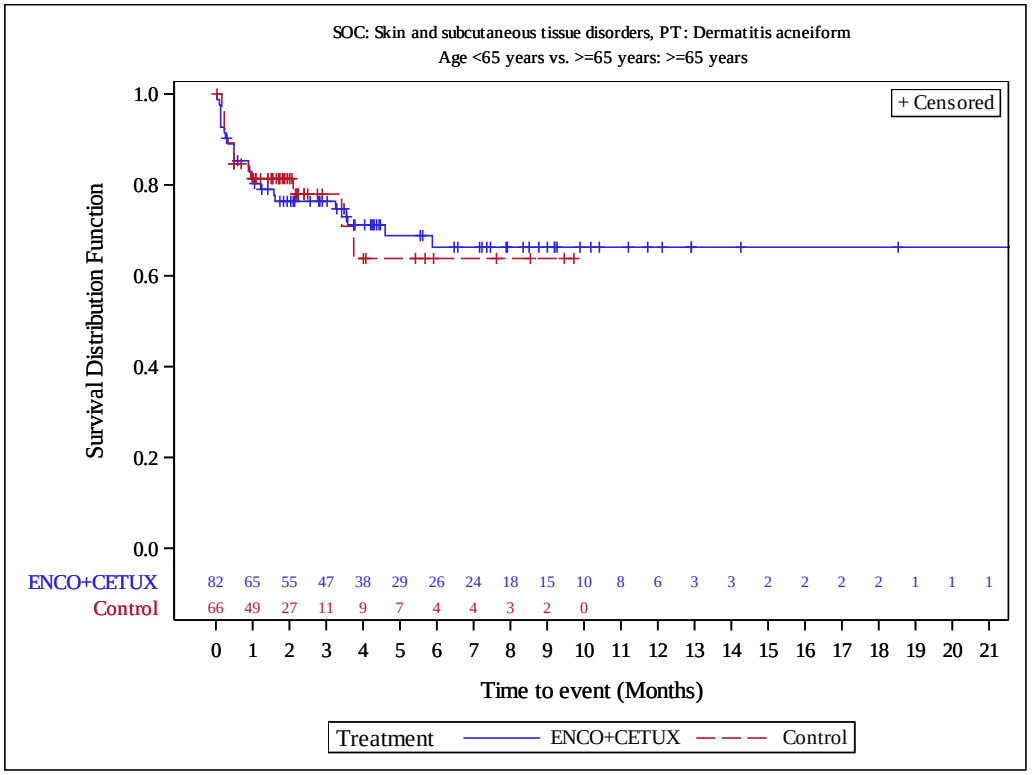
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



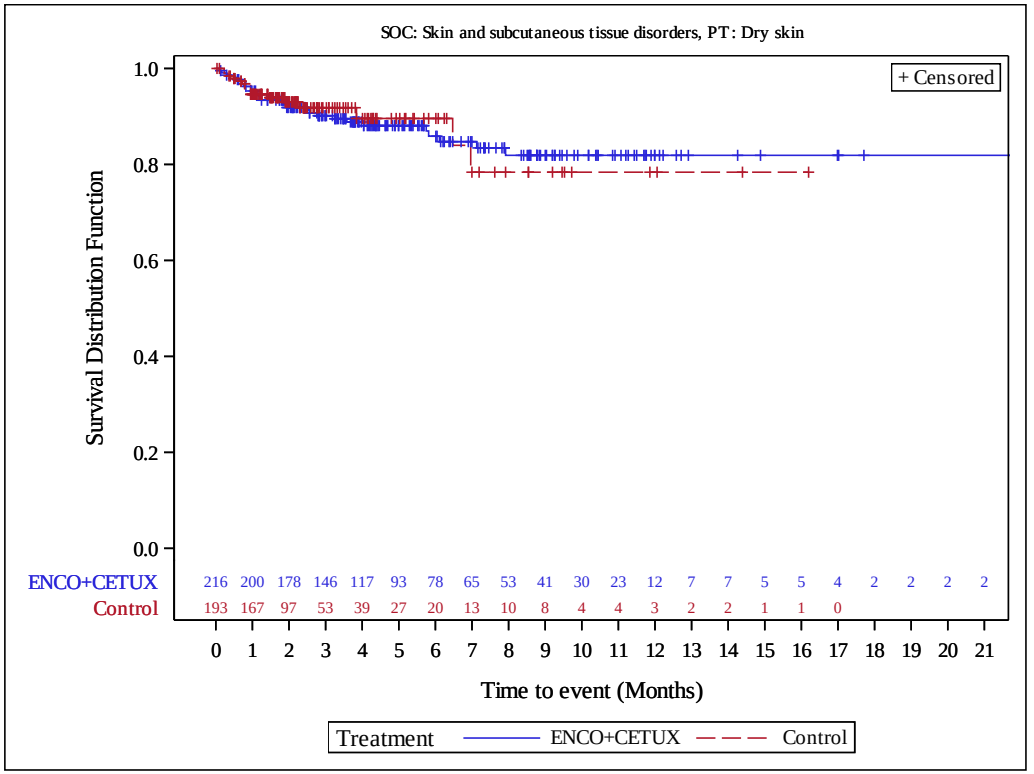
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



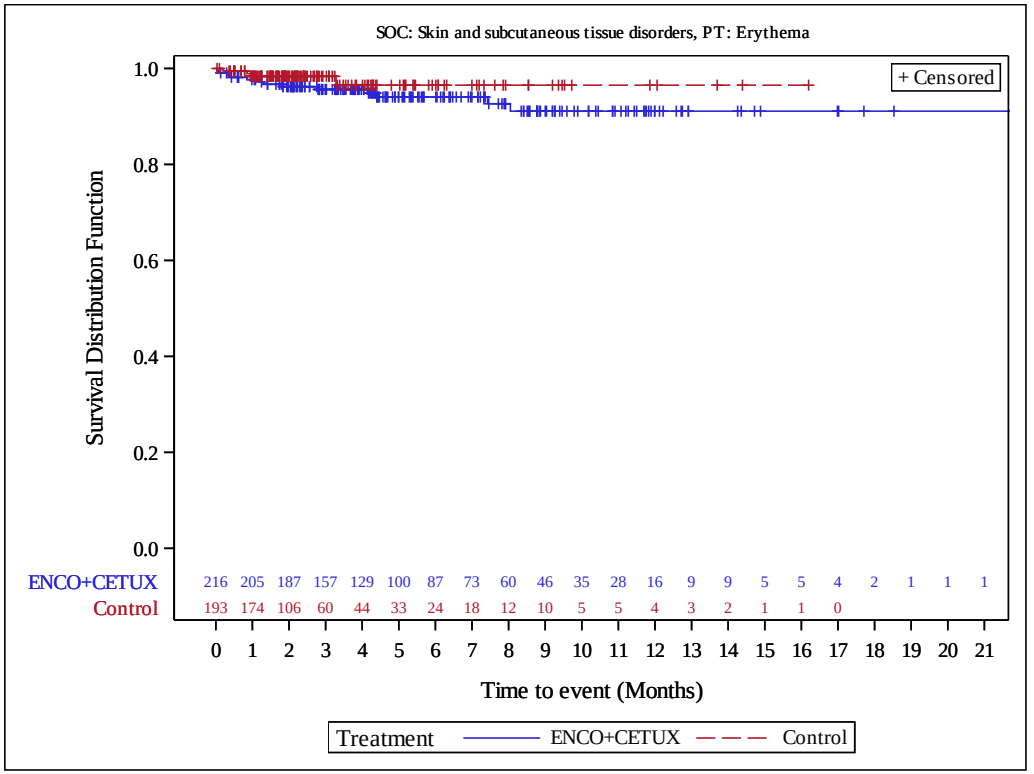
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



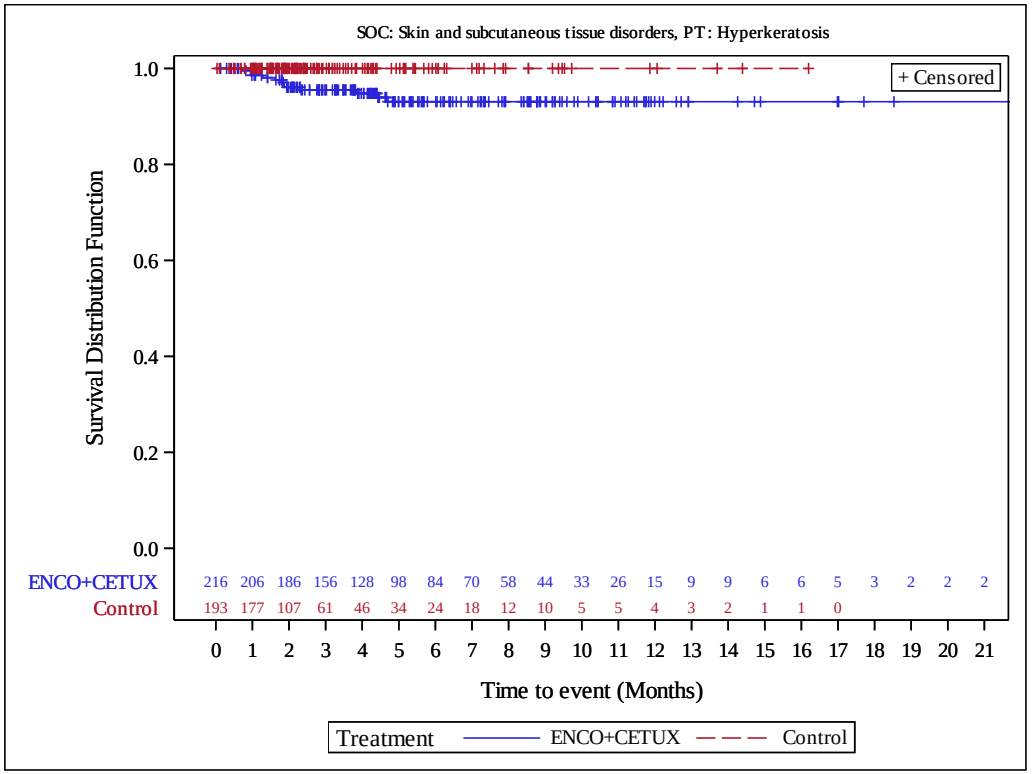
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



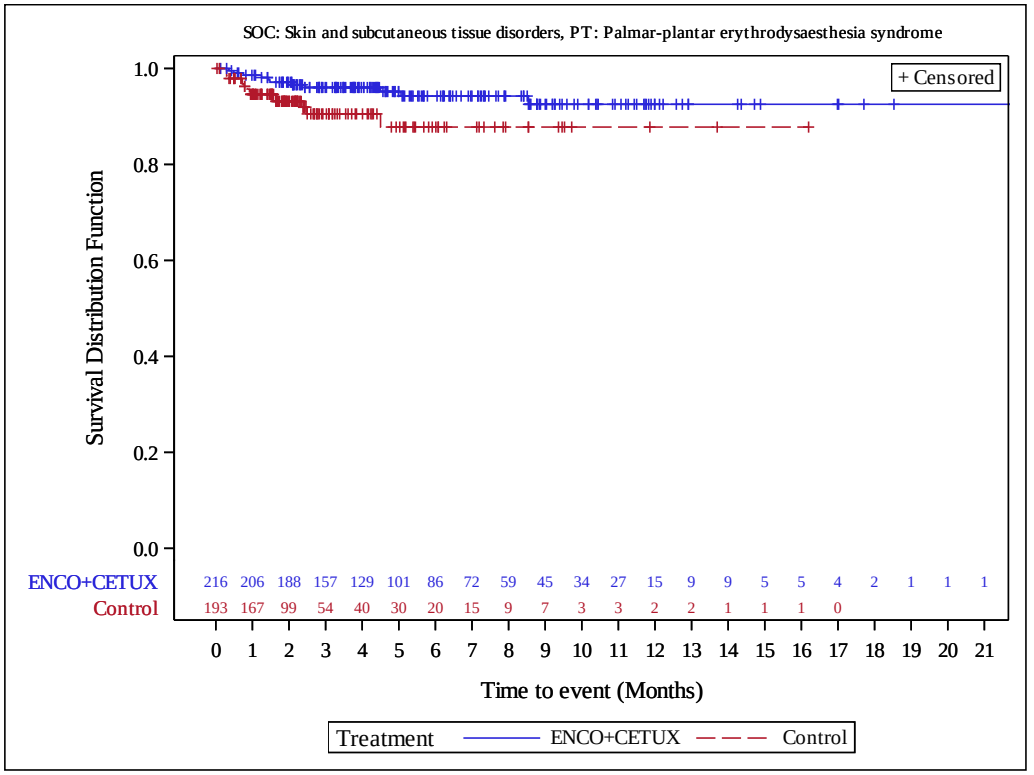
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



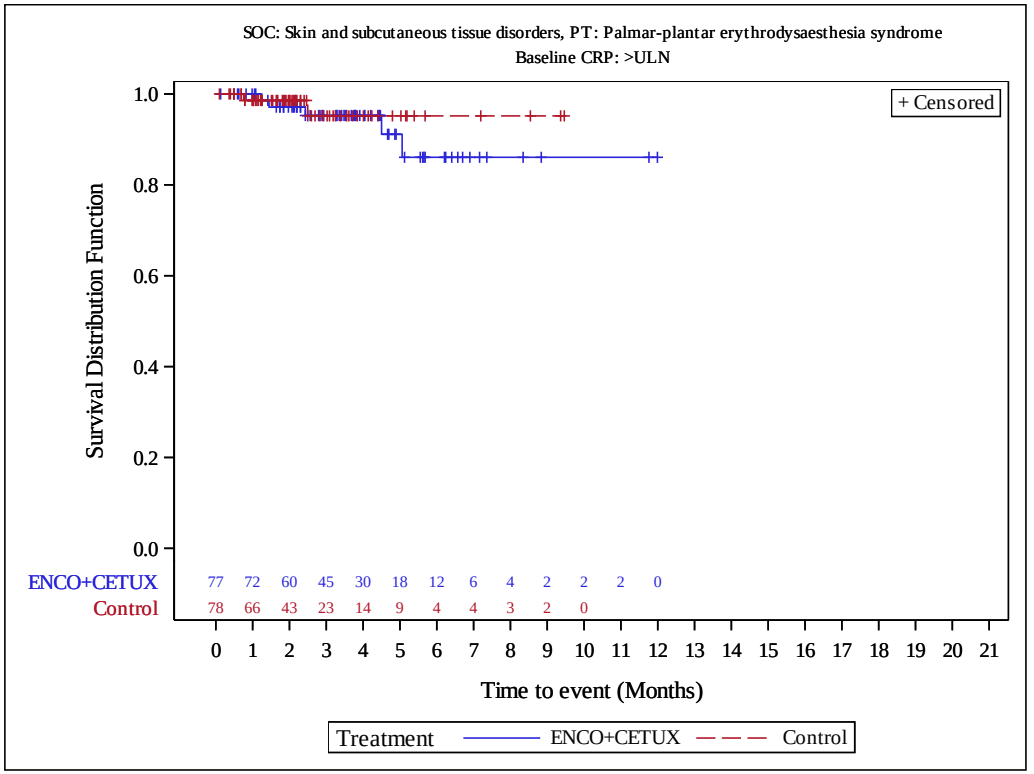
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



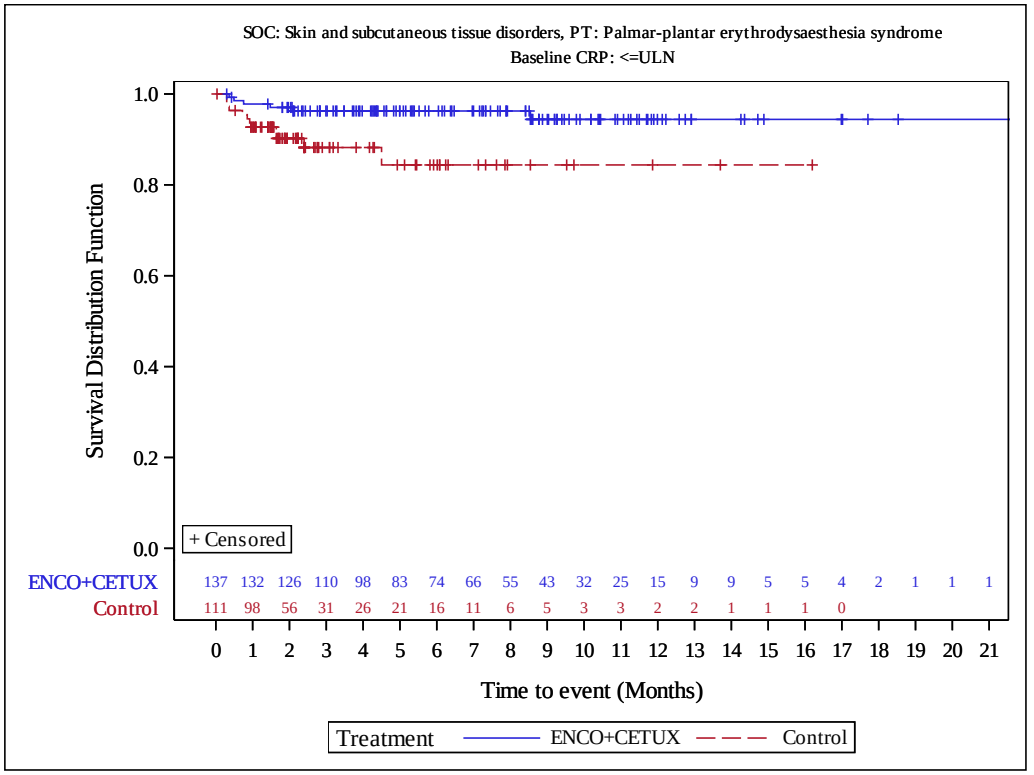
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



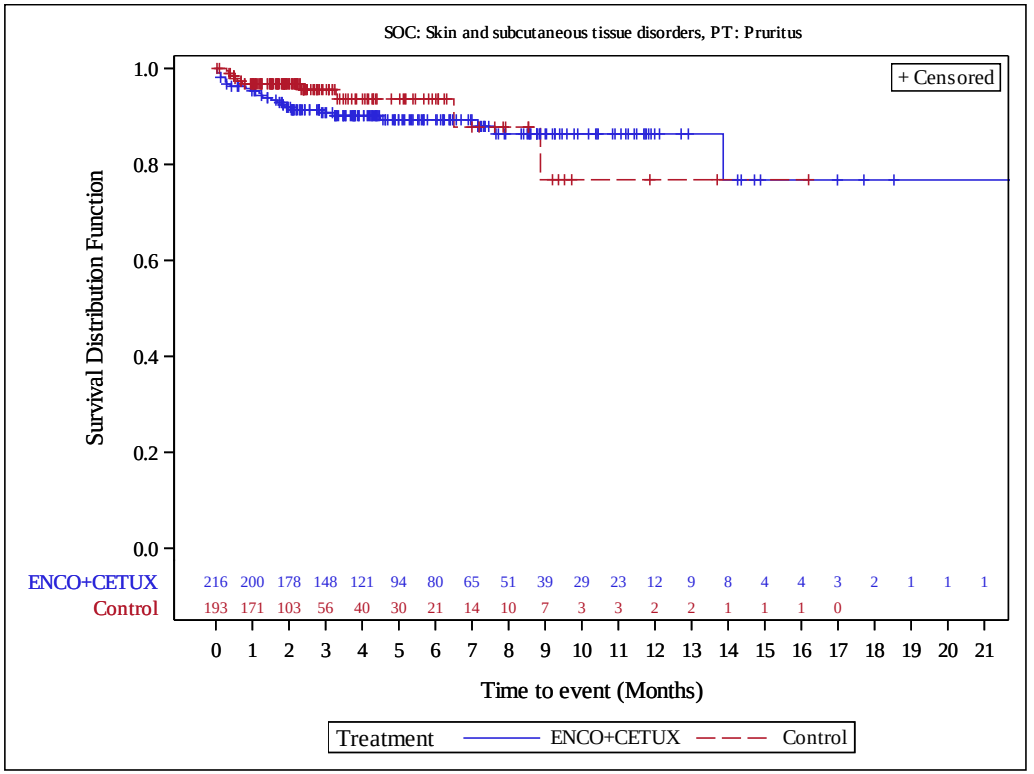
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



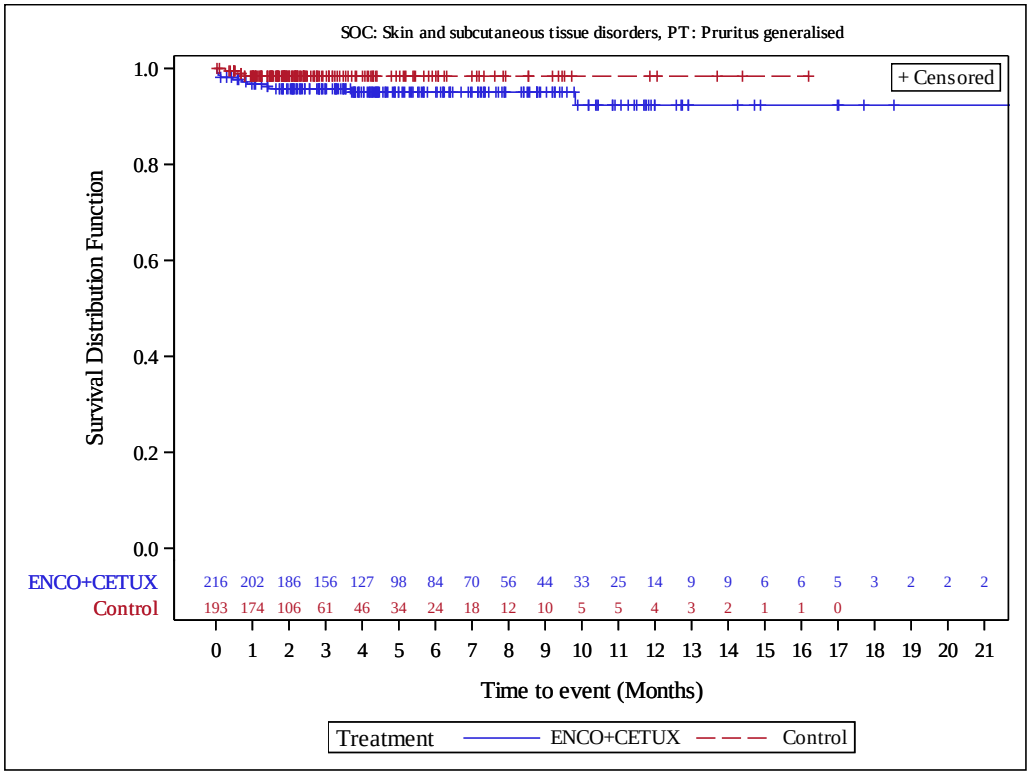
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



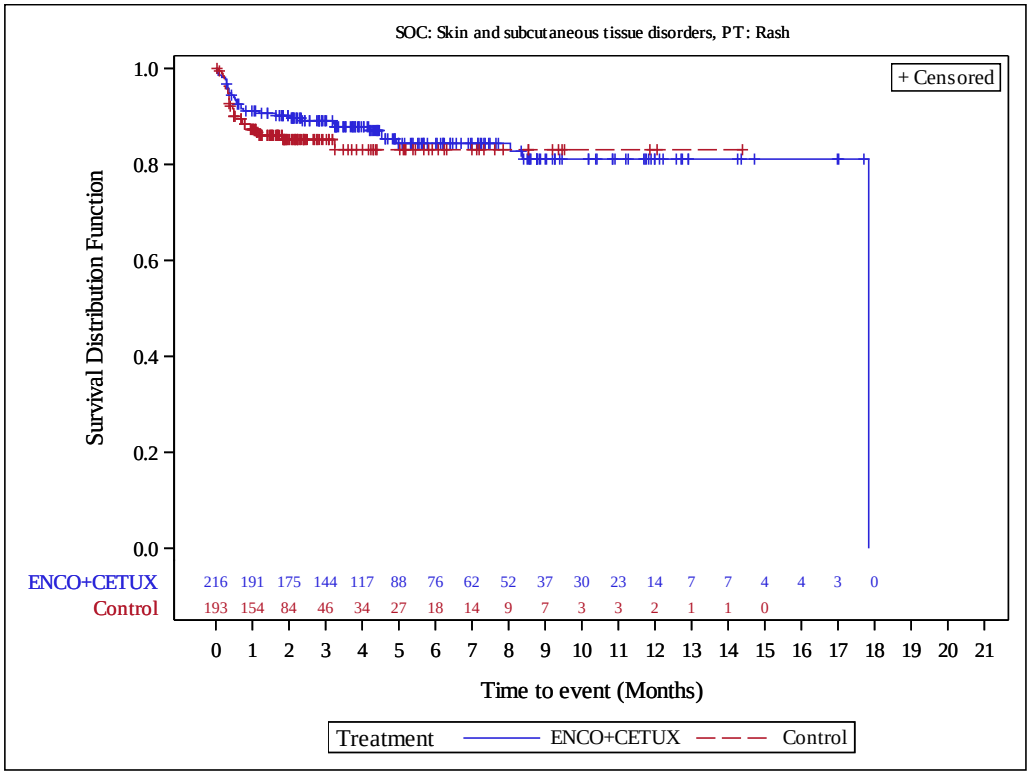
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



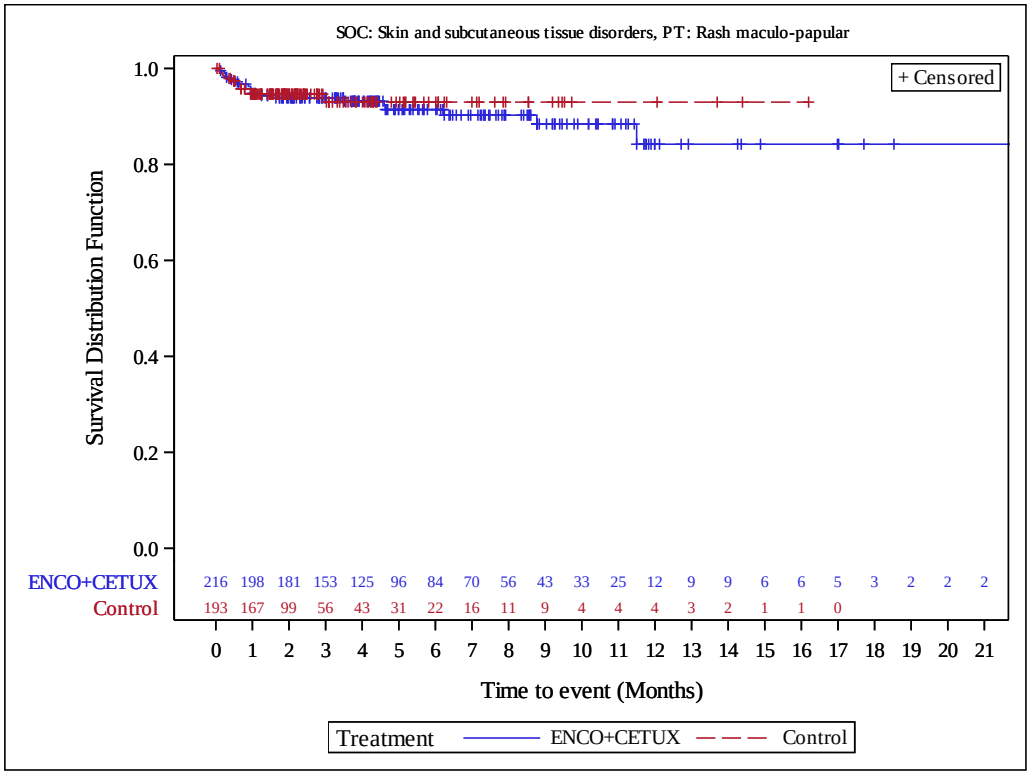
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



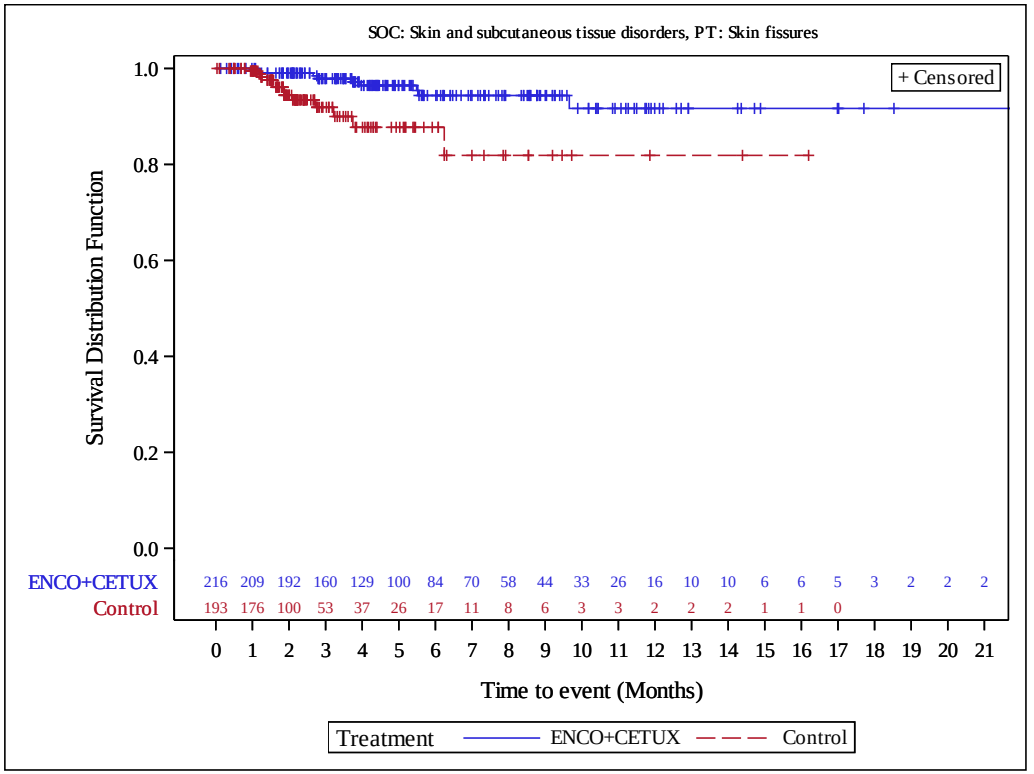
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



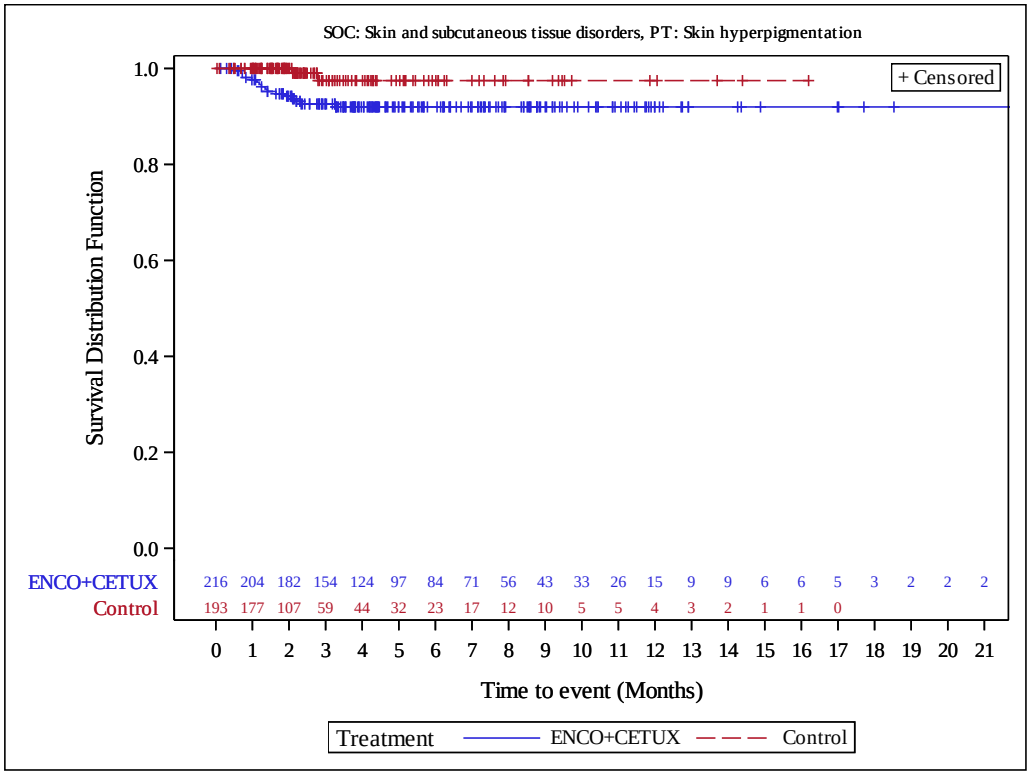
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



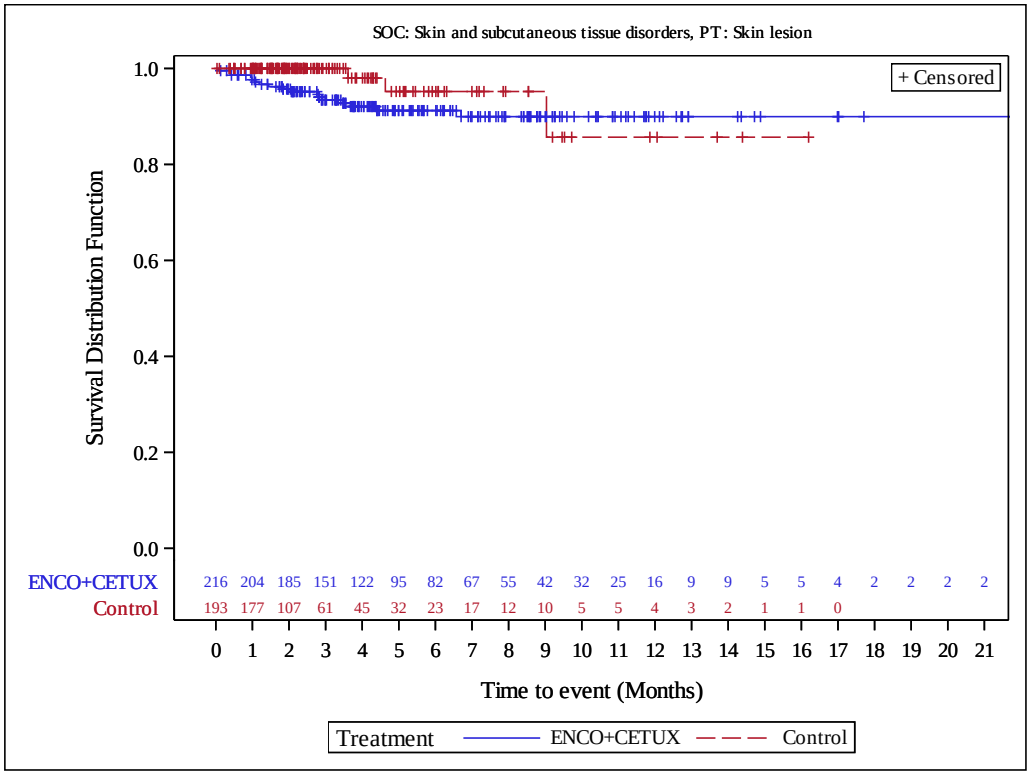
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



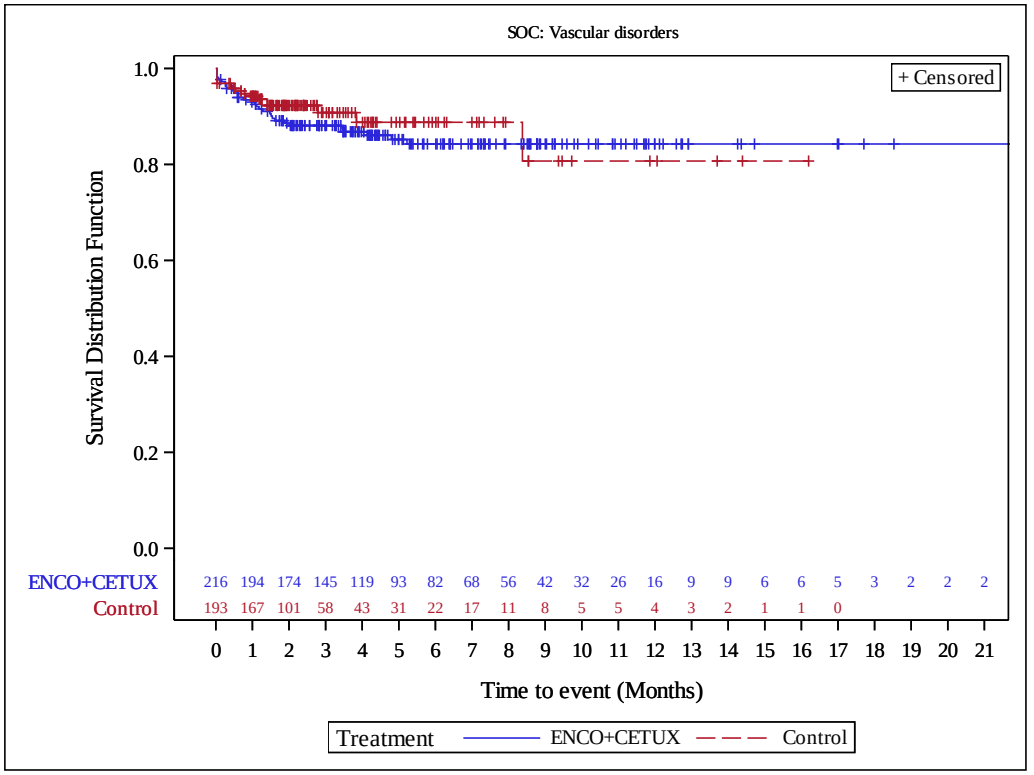
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders	Incidence n/N (%)	36/216 (16.7)	35/193 (18.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	22.8 (22.8, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.58 (0.36, 0.93)	
	log-rank p-Value	0.0233	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Incidence n/N (%)	0/216 (0.0)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
	log-rank p-Value	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Intestinal obstruction	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	7/193 (3.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	22.8 (22.8, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.87 (0.33, 2.34)	
	log-rank p-Value	0.7901	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations	Incidence n/N (%)	20/216 (9.3)	16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (17.0, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.64 (0.32, 1.28)	
	log-rank p-Value	0.2032	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	ECOG PS							0.3617
	0	17/111 (15.3)	22.8 (22.8, NE)	11/ 95 (11.6)	NE (NE , NE)	0.76 (0.34, 1.67)	0.4888	
	1	19/105 (18.1)	NE (10.3, NE)	24/ 98 (24.5)	NE (4.4, NE)	0.50 (0.27, 0.92)	0.0238	
	Prior Use of Irinotecan							0.2516
	Yes	16/109 (14.7)	NE (NE , NE)	21/ 97 (21.6)	NE (NE , NE)	0.44 (0.23, 0.86)	0.0131	
	No	20/107 (18.7)	22.8 (22.8, NE)	14/ 96 (14.6)	NE (NE , NE)	0.78 (0.39, 1.60)	0.5025	
	Cetuximab Source							0.7997
	US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (6.4, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (4.3, NE)	0.51 (0.14, 1.80)	0.2811	
	EU-approved	30/188 (16.0)	22.8 (22.8, NE)	30/174 (17.2)	NE (NE , NE)	0.57 (0.34, 0.97)	0.0361	
	Region							0.9531
	North America	6/ 29 (20.7)	NE (6.4, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (4.3, NE)	0.48 (0.14, 1.72)	0.2496	
	Europe	23/140 (16.4)	22.8 (22.8, NE)	21/116 (18.1)	NE (NE , NE)	0.55 (0.30, 1.03)	0.0569	
	Rest of World	7/ 47 (14.9)	NE (NE , NE)	9/ 58 (15.5)	NE (NE , NE)	0.63 (0.23, 1.73)	0.3658	
	Number of Prior Regimens							0.5188
	1	26/143 (18.2)	22.8 (22.8, NE)	23/128 (18.0)	NE (NE , NE)	0.66 (0.37, 1.17)	0.1540	
	2+	10/ 73 (13.7)	NE (NE , NE)	12/ 65 (18.5)	NE (3.2, NE)	0.42 (0.17, 1.01)	0.0477	
	Race							0.2537
	Caucasian	33/181 (18.2)	22.8 (22.8, NE)	26/148 (17.6)	NE (NE , NE)	0.66 (0.39, 1.13)	0.1282	
	Non-Caucasian	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	8/ 39 (20.5)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.39)	0.1245	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.1496
	<65 years	25/134 (18.7)	NE (NE , NE)	21/127 (16.5)	NE (NE , NE)	0.80 (0.44, 1.44)	0.4480	
	>=65 years	11/ 82 (13.4)	22.8 (NE , NE)	14/ 66 (21.2)	NE (4.1, NE)	0.28 (0.12, 0.67)	0.0026	
	Gender							0.6026
	Male	19/112 (17.0)	NE (NE , NE)	14/ 82 (17.1)	NE (NE , NE)	0.72 (0.36, 1.46)	0.3692	
	Female	17/104 (16.3)	22.8 (NE , NE)	21/111 (18.9)	NE (4.4, NE)	0.47 (0.24, 0.92)	0.0247	
	Number of organs involved at baseline							0.4105
	<=2	15/114 (13.2)	22.8 (22.8, NE)	16/104 (15.4)	NE (NE , NE)	0.55 (0.26, 1.16)	0.1104	
	>=3	21/102 (20.6)	NE (10.3, NE)	19/ 89 (21.3)	NE (4.4, NE)	0.63 (0.33, 1.19)	0.1503	
	Baseline CEA							0.9664
	>ULN	25/151 (16.6)	NE (NE , NE)	28/157 (17.8)	NE (NE , NE)	0.62 (0.35, 1.07)	0.0838	
	<=ULN	11/ 65 (16.9)	22.8 (22.8, NE)	7/ 36 (19.4)	NE (4.8, NE)	0.56 (0.21, 1.48)	0.2361	
	Baseline CRP							0.9386
	>ULN	15/ 77 (19.5)	NE (NE , NE)	18/ 78 (23.1)	NE (4.1, NE)	0.61 (0.30, 1.22)	0.1578	
	<=ULN	20/137 (14.6)	22.8 (22.8, NE)	16/111 (14.4)	NE (NE , NE)	0.58 (0.29, 1.16)	0.1198	
	Removal status of primary tumor							0.2319
	Complete resection	21/122 (17.2)	NE (NE , NE)	15/108 (13.9)	NE (NE , NE)	0.78 (0.39, 1.54)	0.4718	
	No resection/Partial resection	15/ 94 (16.0)	22.8 (NE , NE)	20/ 85 (23.5)	NE (4.4, NE)	0.43 (0.21, 0.86)	0.0141	
	Side of tumor							0.5639
	Left	14/ 80 (17.5)	NE (10.3, NE)	10/ 62 (16.1)	NE (4.8, NE)	0.71 (0.31, 1.65)	0.4284	
	Right	16/109 (14.7)	NE (NE , NE)	19/102 (18.6)	NE (NE , NE)	0.51 (0.26, 1.01)	0.0496	
	Both	3/ 11 (27.3)	NE (1.5, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (1.4, NE)	1.20 (0.24, 5.98)	0.8255	

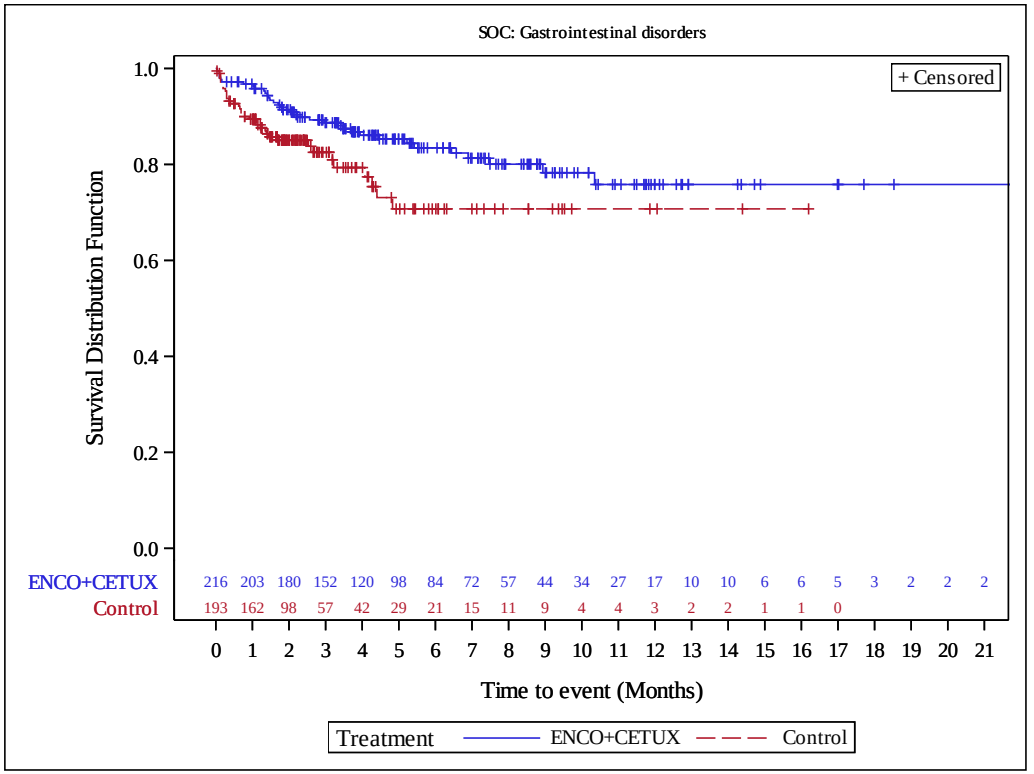
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	Liver metastases 1							0.8008
	Yes	23/131 (17.6)	NE (10.3, NE)	22/114 (19.3)	NE (NE , NE)	0.52 (0.28, 0.97)	0.0355	
	No	13/ 85 (15.3)	22.8 (22.8, NE)	13/ 79 (16.5)	NE (NE , NE)	0.62 (0.28, 1.38)	0.2363	
	Liver metastases 2							0.9662
	No	13/ 85 (15.3)	22.8 (22.8, NE)	13/ 79 (16.5)	NE (NE , NE)	0.62 (0.28, 1.38)	0.2363	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	22/121 (18.2)	NE (10.3, NE)	22/111 (19.8)	NE (4.4, NE)	0.52 (0.27, 0.97)	0.0356	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (1.6, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

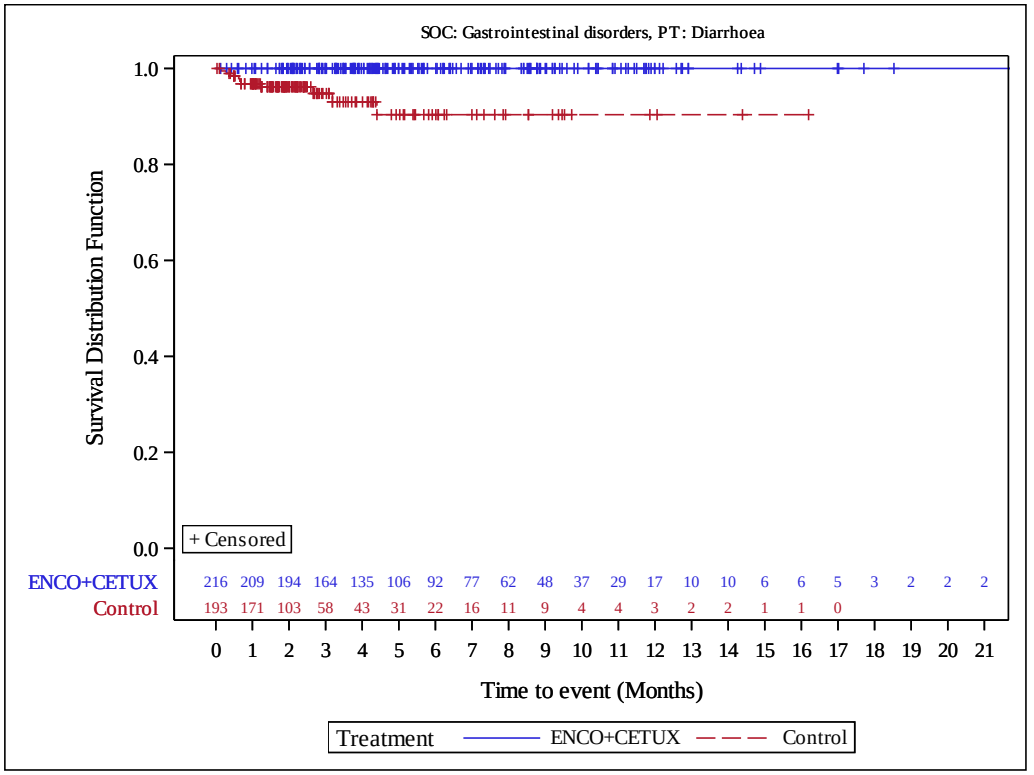
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



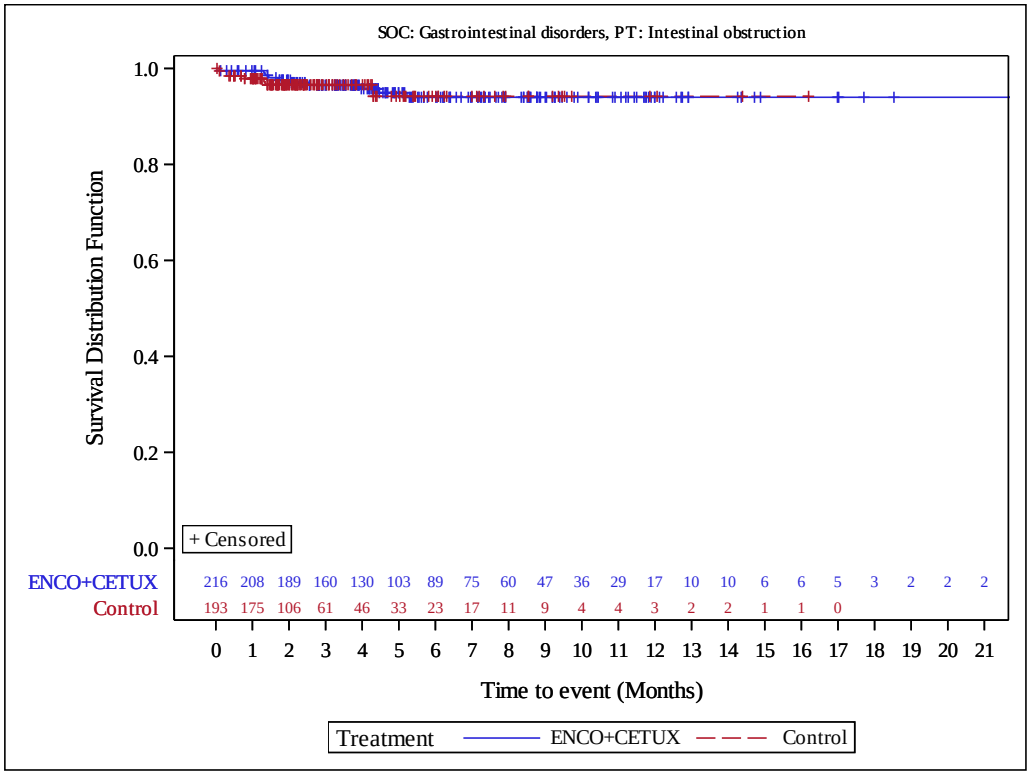
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



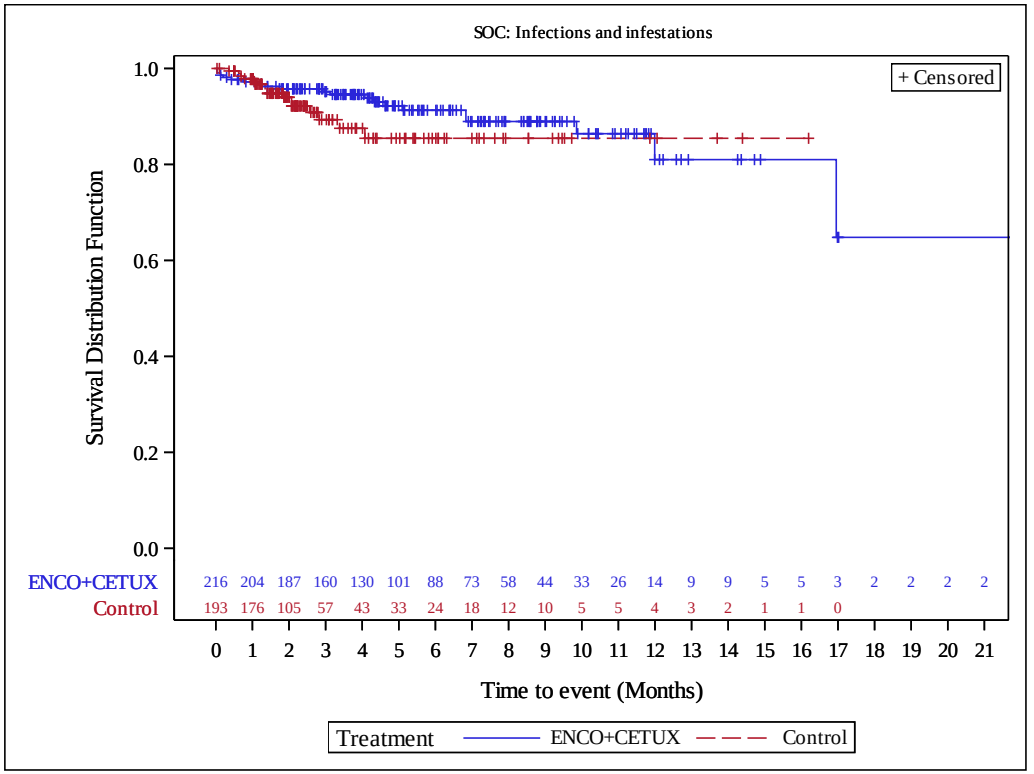
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Incidence n/N (%)	14/216 (6.5)	37/193 (19.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (7.4, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.20 (0.11, 0.38)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.48 (0.21, 1.07)	
	log-rank p-Value	0.0687	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	Incidence n/N (%)	2/216 (0.9)	20/193 (10.4)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.06 (0.01, 0.28)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders	Incidence n/N (%)	42/216 (19.4)	52/193 (26.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	22.8 (22.8, NE)	9.4 (4.4, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.40 (0.26, 0.61)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain	Incidence n/N (%)	7/216 (3.2)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.40 (0.15, 1.06)	
	log-rank p-Value	0.0582	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Incidence n/N (%)	6/216 (2.8)	20/193 (10.4)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.14 (0.05, 0.35)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Intestinal obstruction	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	22.8 (22.8, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.12 (0.37, 3.41)	
	log-rank p-Value	0.8373	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	29/193 (15.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (8.5, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.49 (0.28, 0.86)	
	log-rank p-Value	0.0108	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	Incidence n/N (%)	8/216 (3.7)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.38 (0.15, 1.00)	
	log-rank p-Value	0.0441	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Hepatobiliary disorders	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.06 (0.35, 3.17)	
	log-rank p-Value	0.9202	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations	Incidence n/N (%)	22/216 (10.2)	20/193 (10.4)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (17.0, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.58 (0.31, 1.09)	
	log-rank p-Value	0.0871	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations	Incidence n/N (%)	20/216 (9.3)	30/193 (15.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.39 (0.22, 0.70)	
	log-rank p-Value	0.0012	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)	16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.05 (0.01, 0.35)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Incidence n/N (%)	18/216 (8.3)	22/193 (11.4)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.51 (0.27, 0.96)	
	log-rank p-Value	0.0347	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	4/193 (2.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.52 (0.48, 4.80)	
	log-rank p-Value	0.4734	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)		3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		2.13 (0.57, 7.91)	
	log-rank p-Value		0.2499	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Incidence n/N (%)	9/216 (4.2)	16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.29 (0.13, 0.68)	
	log-rank p-Value	0.0024	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Incidence n/N (%)	7/216 (3.2)	12/193 (6.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.37 (0.14, 0.96)	
	log-rank p-Value	0.0346	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Vascular disorders	Incidence n/N (%)	8/216 (3.7)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.58 (0.23, 1.50)	
	log-rank p-Value	0.2618	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders	ECOG PS							0.1191
	0	9/111 (8.1)	NE (NE , NE)	13/ 95 (13.7)	NE (NE , NE)	0.31 (0.13, 0.76)	0.0077	
	1	5/105 (4.8)	NE (NE , NE)	24/ 98 (24.5)	NE (7.4, NE)	0.13 (0.05, 0.34)	<.0001	
	Prior Use of Irinotecan							0.6359
	Yes	7/109 (6.4)	NE (NE , NE)	17/ 97 (17.5)	NE (NE , NE)	0.26 (0.10, 0.63)	0.0016	
	No	7/107 (6.5)	NE (NE , NE)	20/ 96 (20.8)	7.4 (7.4, NE)	0.15 (0.06, 0.38)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.4793
	US-licensed	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.43 (0.05, 3.40)	0.4083	
	EU-approved	12/188 (6.4)	NE (NE , NE)	35/174 (20.1)	NE (7.4, NE)	0.19 (0.10, 0.37)	<.0001	
	Region							0.5928
	North America	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.41 (0.05, 3.27)	0.3860	
	Europe	8/140 (5.7)	NE (NE , NE)	25/116 (21.6)	NE (7.4, NE)	0.15 (0.07, 0.34)	<.0001	
	Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	10/ 58 (17.2)	NE (NE , NE)	0.31 (0.10, 1.04)	0.0474	
	Number of Prior Regimens							0.3365
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	24/128 (18.8)	NE (7.4, NE)	0.15 (0.06, 0.35)	<.0001	
	2+	7/ 73 (9.6)	NE (NE , NE)	13/ 65 (20.0)	NE (NE , NE)	0.31 (0.12, 0.81)	0.0128	
	Race							0.2182
	Caucasian	10/181 (5.5)	NE (NE , NE)	29/148 (19.6)	NE (7.4, NE)	0.18 (0.08, 0.37)	<.0001	
	Non-Caucasian	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	7/ 39 (17.9)	NE (NE , NE)	0.44 (0.12, 1.59)	0.2013	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.7717
	<65 years	7/134 (5.2)	NE (NE , NE)	19/127 (15.0)	NE (NE , NE)	0.22 (0.09, 0.53)	0.0003	
	>=65 years	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	18/ 66 (27.3)	7.4 (2.6, NE)	0.17 (0.07, 0.43)	<.0001	
	Gender							0.0992
	Male	9/112 (8.0)	NE (NE , NE)	13/ 82 (15.9)	NE (NE , NE)	0.36 (0.15, 0.87)	0.0176	
	Female	5/104 (4.8)	NE (NE , NE)	24/111 (21.6)	NE (7.4, NE)	0.10 (0.04, 0.29)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.5403
	<=2	9/114 (7.9)	NE (NE , NE)	19/104 (18.3)	NE (NE , NE)	0.24 (0.10, 0.55)	0.0003	
	>=3	5/102 (4.9)	NE (NE , NE)	18/ 89 (20.2)	NE (7.4, NE)	0.15 (0.06, 0.43)	<.0001	
	Baseline CEA							0.3489
	>ULN	10/151 (6.6)	NE (NE , NE)	33/157 (21.0)	NE (7.4, NE)	0.17 (0.08, 0.36)	<.0001	
	<=ULN	4/ 65 (6.2)	NE (NE , NE)	4/ 36 (11.1)	NE (NE , NE)	0.42 (0.10, 1.69)	0.2065	
	Baseline CRP							0.5775
	>ULN	7/ 77 (9.1)	NE (7.0, NE)	18/ 78 (23.1)	NE (NE , NE)	0.27 (0.11, 0.65)	0.0019	
	<=ULN	7/137 (5.1)	NE (NE , NE)	17/111 (15.3)	NE (7.4, NE)	0.18 (0.07, 0.46)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.5757
	Complete resection	9/122 (7.4)	NE (NE , NE)	20/108 (18.5)	NE (NE , NE)	0.23 (0.10, 0.53)	0.0002	
	No resection/Partial resection	5/ 94 (5.3)	NE (NE , NE)	17/ 85 (20.0)	NE (7.4, NE)	0.16 (0.06, 0.45)	<.0001	
	Side of tumor							0.9926
	Left	4/ 80 (5.0)	NE (NE , NE)	10/ 62 (16.1)	NE (7.4, NE)	0.19 (0.06, 0.65)	0.0034	
	Right	9/109 (8.3)	NE (NE , NE)	23/102 (22.5)	NE (NE , NE)	0.22 (0.10, 0.48)	<.0001	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (1.6, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Liver metastases 1							0.8342
	Yes	7/131 (5.3)	NE (NE , NE)	18/114 (15.8)	NE (NE , NE)	0.19 (0.08, 0.48)	0.0001	
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	19/ 79 (24.1)	NE (7.4, NE)	0.22 (0.09, 0.53)	0.0003	
	Liver metastases 2							0.9990
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	19/ 79 (24.1)	NE (7.4, NE)	0.22 (0.09, 0.53)	0.0003	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	7/121 (5.8)	NE (NE , NE)	17/111 (15.3)	NE (NE , NE)	0.21 (0.08, 0.54)	0.0004	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	ECOG PS							0.9917
	0	0/111 (0.0)	NE (NE , NE)	10/ 95 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	1	2/105 (1.9)	NE (NE , NE)	10/ 98 (10.2)	NE (NE , NE)	0.12 (0.03, 0.56)	0.0015	
	Prior Use of Irinotecan							0.7514
	Yes	1/109 (0.9)	NE (NE , NE)	8/ 97 (8.2)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.63)	0.0025	
	No	1/107 (0.9)	NE (NE , NE)	12/ 96 (12.5)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.41)	0.0001	
	Cetuximab Source							0.9915
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	2/188 (1.1)	NE (NE , NE)	19/174 (10.9)	NE (NE , NE)	0.07 (0.02, 0.30)	<.0001	
	Region							0.6679
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	1/140 (0.7)	NE (NE , NE)	14/116 (12.1)	NE (NE , NE)	0.04 (0.01, 0.33)	<.0001	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	5/ 58 (8.6)	NE (NE , NE)	0.15 (0.02, 1.38)	0.0593	
	Number of Prior Regimens							0.5628
	1	1/143 (0.7)	NE (NE , NE)	14/128 (10.9)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.37)	<.0001	
	2+	1/ 73 (1.4)	NE (NE , NE)	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	0.10 (0.01, 0.86)	0.0113	
	Race							0.9922
	Caucasian	2/181 (1.1)	NE (NE , NE)	19/148 (12.8)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.27)	<.0001	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9960
	<65 years	1/134 (0.7)	NE (NE , NE)	11/127 (8.7)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.53)	0.0007	
	>=65 years	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	9/ 66 (13.6)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.46)	0.0004	
	Gender							0.7916
	Male	1/112 (0.9)	NE (NE , NE)	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.66)	0.0028	
	Female	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	13/111 (11.7)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.43)	0.0002	
	Number of organs involved at baseline							0.9888
	<=2	2/114 (1.8)	NE (NE , NE)	12/104 (11.5)	NE (NE , NE)	0.09 (0.02, 0.43)	0.0002	
	>=3	0/102 (0.0)	NE (NE , NE)	8/ 89 (9.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CEA							0.2944
	>ULN	1/151 (0.7)	NE (NE , NE)	18/157 (11.5)	NE (NE , NE)	0.04 (0.01, 0.30)	<.0001	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	2/ 36 (5.6)	NE (NE , NE)	0.22 (0.02, 2.51)	0.1846	
	Baseline CRP							0.9907
	>ULN	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)	10/ 78 (12.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	2/137 (1.5)	NE (NE , NE)	9/111 (8.1)	NE (NE , NE)	0.13 (0.03, 0.61)	0.0027	
	Removal status of primary tumor							0.8772
	Complete resection	1/122 (0.8)	NE (NE , NE)	11/108 (10.2)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.39)	<.0001	
	No resection/Partial resection	1/ 94 (1.1)	NE (NE , NE)	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.65)	0.0027	
	Side of tumor							0.9999
	Left	0/ 80 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 62 (6.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Right	1/109 (0.9)	NE (NE , NE)	13/102 (12.7)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.39)	<.0001	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	Liver metastases 1							0.9037
	Yes	1/131 (0.8)	NE (NE , NE)	10/114 (8.8)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.41)	0.0002	
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	10/ 79 (12.7)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.60)	0.0016	
	Liver metastases 2							0.9959
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	10/ 79 (12.7)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.60)	0.0016	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.05 (0.01, 0.43)	0.0003	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	ECOG PS							0.1720
	0	20/111 (18.0)	22.8 (22.8, NE)	16/ 95 (16.8)	NE (NE , NE)	0.60 (0.30, 1.19)	0.1435	
	1	22/105 (21.0)	NE (10.3, NE)	36/ 98 (36.7)	4.4 (2.8, NE)	0.30 (0.17, 0.52)	<.0001	
	Prior Use of Irinotecan							0.5664
	Yes	20/109 (18.3)	NE (NE , NE)	23/ 97 (23.7)	5.1 (4.4, NE)	0.40 (0.22, 0.76)	0.0036	
	No	22/107 (20.6)	22.8 (22.8, NE)	29/ 96 (30.2)	9.4 (4.2, NE)	0.39 (0.22, 0.71)	0.0013	
	Cetuximab Source							0.8241
	US-licensed	9/ 28 (32.1)	6.4 (4.9, NE)	7/ 19 (36.8)	2.1 (0.9, NE)	0.41 (0.14, 1.23)	0.0994	
	EU-approved	33/188 (17.6)	22.8 (22.8, NE)	45/174 (25.9)	9.4 (4.8, NE)	0.38 (0.23, 0.60)	<.0001	
	Region							0.9444
	North America	9/ 29 (31.0)	6.4 (4.9, NE)	7/ 19 (36.8)	2.1 (0.9, NE)	0.40 (0.13, 1.18)	0.0863	
	Europe	26/140 (18.6)	22.8 (22.8, NE)	31/116 (26.7)	NE (4.2, NE)	0.40 (0.23, 0.68)	0.0006	
	Rest of World	7/ 47 (14.9)	NE (NE , NE)	14/ 58 (24.1)	9.4 (4.2, NE)	0.33 (0.13, 0.84)	0.0157	
	Number of Prior Regimens							0.7043
	1	30/143 (21.0)	22.8 (22.8, NE)	39/128 (30.5)	9.4 (4.2, NE)	0.40 (0.24, 0.66)	0.0002	
	2+	12/ 73 (16.4)	NE (NE , NE)	13/ 65 (20.0)	4.8 (3.2, NE)	0.38 (0.16, 0.89)	0.0217	
	Race							0.3975
	Caucasian	39/181 (21.5)	22.8 (22.8, NE)	42/148 (28.4)	9.4 (4.8, NE)	0.44 (0.28, 0.69)	0.0003	
	Non-Caucasian	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	9/ 39 (23.1)	4.4 (2.8, NE)	0.18 (0.05, 0.73)	0.0093	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.2154
	<65 years	28/134 (20.9)	NE (NE , NE)	32/127 (25.2)	9.4 (4.8, NE)	0.49 (0.29, 0.83)	0.0070	
	>=65 years	14/ 82 (17.1)	22.8 (NE , NE)	20/ 66 (30.3)	4.2 (2.7, NE)	0.26 (0.12, 0.55)	0.0002	
	Gender							0.6760
	Male	19/112 (17.0)	NE (NE , NE)	23/ 82 (28.0)	9.4 (4.2, 9.4)	0.39 (0.21, 0.73)	0.0022	
	Female	23/104 (22.1)	22.8 (10.3, 22.8)	29/111 (26.1)	NE (4.1, NE)	0.42 (0.23, 0.75)	0.0026	
	Number of organs involved at baseline							0.1368
	<=2	17/114 (14.9)	22.8 (22.8, NE)	26/104 (25.0)	9.4 (4.2, NE)	0.29 (0.15, 0.57)	0.0001	
	>=3	25/102 (24.5)	NE (8.1, NE)	26/ 89 (29.2)	NE (3.2, NE)	0.51 (0.29, 0.90)	0.0179	
	Baseline CEA							0.4792
	>ULN	29/151 (19.2)	NE (NE , NE)	44/157 (28.0)	9.4 (4.2, NE)	0.40 (0.25, 0.66)	0.0002	
	<=ULN	13/ 65 (20.0)	22.8 (22.8, NE)	8/ 36 (22.2)	NE (4.2, NE)	0.47 (0.19, 1.18)	0.0999	
	Baseline CRP							0.6377
	>ULN	20/ 77 (26.0)	8.1 (5.2, NE)	27/ 78 (34.6)	4.2 (3.2, NE)	0.41 (0.22, 0.75)	0.0033	
	<=ULN	22/137 (16.1)	22.8 (22.8, NE)	24/111 (21.6)	NE (9.4, NE)	0.40 (0.21, 0.73)	0.0022	
	Removal status of primary tumor							0.0791
	Complete resection	26/122 (21.3)	NE (NE , NE)	22/108 (20.4)	9.4 (5.1, NE)	0.56 (0.31, 1.01)	0.0523	
	No resection/Partial resection	16/ 94 (17.0)	22.8 (NE , NE)	30/ 85 (35.3)	4.8 (2.8, NE)	0.27 (0.14, 0.52)	<.0001	
	Side of tumor							0.2113
	Left	13/ 80 (16.3)	NE (10.3, NE)	18/ 62 (29.0)	9.4 (4.8, NE)	0.31 (0.15, 0.67)	0.0018	
	Right	20/109 (18.3)	NE (NE , NE)	28/102 (27.5)	5.1 (4.1, NE)	0.37 (0.20, 0.67)	0.0008	
	Both	3/ 11 (27.3)	NE (1.5, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	1.94 (0.32, 11.70)	0.4631	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	Liver metastases 1							0.6056
	Yes	25/131 (19.1)	NE (10.3, NE)	31/114 (27.2)	NE (4.2, NE)	0.34 (0.19, 0.60)	0.0001	
	No	17/ 85 (20.0)	22.8 (22.8, NE)	21/ 79 (26.6)	9.4 (4.8, NE)	0.46 (0.24, 0.90)	0.0195	
	Liver metastases 2							0.8688
	No	17/ 85 (20.0)	22.8 (22.8, NE)	21/ 79 (26.6)	9.4 (4.8, NE)	0.46 (0.24, 0.90)	0.0195	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	24/121 (19.8)	NE (10.3, NE)	31/111 (27.9)	NE (3.2, NE)	0.33 (0.18, 0.59)	0.0001	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (1.6, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	ECOG PS							0.0518
	0	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	4/ 95 (4.2)	NE (NE , NE)	0.40 (0.09, 1.70)	0.2018	
	1	2/105 (1.9)	NE (NE , NE)	16/ 98 (16.3)	NE (4.4, NE)	0.06 (0.01, 0.27)	<.0001	
	Prior Use of Irinotecan							0.9979
	Yes	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	7/ 97 (7.2)	NE (5.1, NE)	0.12 (0.02, 0.58)	0.0023	
	No	4/107 (3.7)	NE (NE , NE)	13/ 96 (13.5)	NE (NE , NE)	0.15 (0.05, 0.49)	0.0003	
	Cetuximab Source							0.8922
	US-licensed	2/ 28 (7.1)	NE (6.2, NE)	4/ 19 (21.1)	NE (1.9, NE)	0.11 (0.02, 0.66)	0.0058	
	EU-approved	4/188 (2.1)	NE (NE , NE)	16/174 (9.2)	NE (NE , NE)	0.12 (0.04, 0.38)	<.0001	
	Region							0.6585
	North America	2/ 29 (6.9)	NE (6.2, NE)	4/ 19 (21.1)	NE (1.9, NE)	0.11 (0.02, 0.64)	0.0050	
	Europe	2/140 (1.4)	NE (NE , NE)	11/116 (9.5)	NE (NE , NE)	0.10 (0.02, 0.45)	0.0003	
	Rest of World	2/ 47 (4.3)	NE (NE , NE)	5/ 58 (8.6)	NE (4.4, NE)	0.17 (0.03, 0.93)	0.0259	
	Number of Prior Regimens							0.7123
	1	4/143 (2.8)	NE (NE , NE)	15/128 (11.7)	NE (NE , NE)	0.14 (0.05, 0.43)	<.0001	
	2+	2/ 73 (2.7)	NE (NE , NE)	5/ 65 (7.7)	NE (4.4, NE)	0.12 (0.02, 0.68)	0.0066	
	Race							0.2447
	Caucasian	4/181 (2.2)	NE (NE , NE)	16/148 (10.8)	NE (NE , NE)	0.13 (0.04, 0.39)	<.0001	
	Non-Caucasian	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	3/ 39 (7.7)	NE (4.2, NE)	0.16 (0.02, 1.08)	0.0419	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.3093
	<65 years	4/134 (3.0)	NE (NE , NE)	10/127 (7.9)	NE (NE , NE)	0.21 (0.06, 0.71)	0.0064	
	>=65 years	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	10/ 66 (15.2)	NE (4.2, NE)	0.07 (0.01, 0.33)	<.0001	
	Gender							0.7621
	Male	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	0.18 (0.03, 0.96)	0.0254	
	Female	4/104 (3.8)	NE (NE , NE)	15/111 (13.5)	NE (5.1, NE)	0.12 (0.04, 0.38)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.8074
	<=2	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	10/104 (9.6)	NE (5.1, NE)	0.11 (0.03, 0.44)	0.0003	
	>=3	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	10/ 89 (11.2)	NE (NE , NE)	0.16 (0.04, 0.60)	0.0022	
	Baseline CEA							0.3245
	>ULN	3/151 (2.0)	NE (NE , NE)	16/157 (10.2)	NE (NE , NE)	0.11 (0.03, 0.38)	<.0001	
	<=ULN	3/ 65 (4.6)	NE (NE , NE)	4/ 36 (11.1)	NE (4.4, NE)	0.22 (0.05, 0.97)	0.0279	
	Baseline CRP							0.9925
	>ULN	2/ 77 (2.6)	NE (NE , NE)	8/ 78 (10.3)	NE (5.1, NE)	0.13 (0.03, 0.63)	0.0038	
	<=ULN	4/137 (2.9)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	0.16 (0.05, 0.51)	0.0006	
	Removal status of primary tumor							0.2133
	Complete resection	5/122 (4.1)	NE (NE , NE)	10/108 (9.3)	NE (NE , NE)	0.19 (0.06, 0.59)	0.0017	
	No resection/Partial resection	1/ 94 (1.1)	NE (NE , NE)	10/ 85 (11.8)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.46)	0.0003	
	Side of tumor							0.9927
	Left	2/ 80 (2.5)	NE (NE , NE)	6/ 62 (9.7)	NE (NE , NE)	0.17 (0.03, 0.89)	0.0195	
	Right	3/109 (2.8)	NE (NE , NE)	12/102 (11.8)	NE (5.1, NE)	0.10 (0.03, 0.37)	<.0001	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Liver metastases 1							0.4086
	Yes	4/131 (3.1)	NE (NE , NE)	8/114 (7.0)	NE (NE , NE)	0.17 (0.05, 0.61)	0.0034	
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (NE , NE)	0.10 (0.02, 0.45)	0.0003	
	Liver metastases 2							0.6887
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (NE , NE)	0.10 (0.02, 0.45)	0.0003	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)	NE (NE , NE)	8/111 (7.2)	NE (NE , NE)	0.17 (0.05, 0.63)	0.0044	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: General disorders and administration site conditions	ECOG PS							0.0056
	0	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	13/ 95 (13.7)	NE (NE , NE)	0.11 (0.03, 0.42)	0.0001	
	1	21/105 (20.0)	NE (11.5, NE)	16/ 98 (16.3)	NE (8.5, NE)	0.90 (0.46, 1.74)	0.7464	
	Prior Use of Irinotecan							0.2364
	Yes	10/109 (9.2)	NE (NE , NE)	17/ 97 (17.5)	NE (8.5, NE)	0.35 (0.16, 0.78)	0.0078	
	No	14/107 (13.1)	NE (NE , NE)	12/ 96 (12.5)	NE (NE , NE)	0.71 (0.32, 1.57)	0.3936	
	Cetuximab Source							0.8570
	US-licensed	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.43 (0.05, 3.36)	0.4089	
	EU-approved	22/188 (11.7)	NE (NE , NE)	27/174 (15.5)	NE (8.5, NE)	0.50 (0.28, 0.90)	0.0178	
	Region							0.8636
	North America	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.41 (0.05, 3.24)	0.3877	
	Europe	21/140 (15.0)	NE (NE , NE)	24/116 (20.7)	NE (5.2, NE)	0.47 (0.25, 0.86)	0.0127	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	3/ 58 (5.2)	NE (NE , NE)	0.39 (0.04, 3.78)	0.4011	
	Number of Prior Regimens							0.1633
	1	14/143 (9.8)	NE (NE , NE)	22/128 (17.2)	NE (8.5, NE)	0.35 (0.18, 0.71)	0.0023	
	2+	10/ 73 (13.7)	NE (9.9, NE)	7/ 65 (10.8)	NE (NE , NE)	1.00 (0.37, 2.68)	0.9948	
	Race							0.6658
	Caucasian	21/181 (11.6)	NE (NE , NE)	25/148 (16.9)	NE (8.5, NE)	0.45 (0.25, 0.82)	0.0078	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	3/ 39 (7.7)	NE (NE , NE)	0.44 (0.05, 4.28)	0.4684	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.2524
	<65 years	9/134 (6.7)	NE (NE , NE)	17/127 (13.4)	NE (NE , NE)	0.32 (0.14, 0.75)	0.0057	
	>=65 years	15/ 82 (18.3)	NE (NE , NE)	12/ 66 (18.2)	NE (3.6, NE)	0.66 (0.30, 1.46)	0.3032	
	Gender							0.3048
	Male	11/112 (9.8)	NE (NE , NE)	15/ 82 (18.3)	NE (NE , NE)	0.40 (0.18, 0.87)	0.0175	
	Female	13/104 (12.5)	NE (11.5, NE)	14/111 (12.6)	NE (8.5, NE)	0.63 (0.29, 1.39)	0.2506	
	Number of organs involved at baseline							0.4931
	<=2	7/114 (6.1)	NE (NE , NE)	10/104 (9.6)	NE (8.5, NE)	0.46 (0.17, 1.24)	0.1152	
	>=3	17/102 (16.7)	NE (11.5, NE)	19/ 89 (21.3)	NE (4.9, NE)	0.53 (0.27, 1.05)	0.0633	
	Baseline CEA							0.4774
	>ULN	15/151 (9.9)	NE (NE , NE)	24/157 (15.3)	NE (8.5, NE)	0.42 (0.21, 0.81)	0.0086	
	<=ULN	9/ 65 (13.8)	NE (11.5, NE)	5/ 36 (13.9)	NE (NE , NE)	0.72 (0.24, 2.19)	0.5626	
	Baseline CRP							0.2434
	>ULN	15/ 77 (19.5)	NE (8.1, NE)	17/ 78 (21.8)	8.5 (4.4, NE)	0.63 (0.31, 1.28)	0.1974	
	<=ULN	9/137 (6.6)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.44 (0.18, 1.07)	0.0640	
	Removal status of primary tumor							0.7849
	Complete resection	11/122 (9.0)	NE (NE , NE)	14/108 (13.0)	NE (8.5, NE)	0.54 (0.24, 1.20)	0.1243	
	No resection/Partial resection	13/ 94 (13.8)	NE (11.5, NE)	15/ 85 (17.6)	NE (5.2, NE)	0.47 (0.22, 1.01)	0.0476	
	Side of tumor							0.8209
	Left	7/ 80 (8.8)	NE (11.5, NE)	9/ 62 (14.5)	NE (NE , NE)	0.33 (0.12, 0.94)	0.0303	
	Right	13/109 (11.9)	NE (NE , NE)	14/102 (13.7)	NE (8.5, NE)	0.64 (0.29, 1.38)	0.2482	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (1.1, NE)	4/ 19 (21.1)	4.9 (4.9, 5.2)	0.41 (0.06, 2.60)	0.3336	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: General disorders and administration site conditions	Liver metastases 1							0.5432
	Yes	17/131 (13.0)	NE (11.5, NE)	17/114 (14.9)	NE (5.2, NE)	0.51 (0.25, 1.05)	0.0622	
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (8.5, NE)	0.38 (0.14, 0.99)	0.0398	
	Liver metastases 2							0.9117
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (8.5, NE)	0.38 (0.14, 0.99)	0.0398	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	15/121 (12.4)	NE (11.5, NE)	17/111 (15.3)	NE (5.2, NE)	0.44 (0.21, 0.93)	0.0292	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (0.8, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	ECOG PS							0.0794
	0	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	5/ 95 (5.3)	NE (NE , NE)	0.12 (0.01, 1.07)	0.0253	
	1	7/105 (6.7)	NE (NE , NE)	5/ 98 (5.1)	NE (8.5, NE)	0.67 (0.20, 2.18)	0.5039	
	Prior Use of Irinotecan							0.5485
	Yes	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	4/ 97 (4.1)	NE (8.5, NE)	0.22 (0.04, 1.28)	0.0689	
	No	6/107 (5.6)	NE (NE , NE)	6/ 96 (6.3)	NE (NE , NE)	0.52 (0.16, 1.68)	0.2653	
	Cetuximab Source							0.9998
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	8/188 (4.3)	NE (NE , NE)	10/174 (5.7)	NE (NE , NE)	0.40 (0.15, 1.05)	0.0559	
	Region							1.0000
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	8/140 (5.7)	NE (NE , NE)	10/116 (8.6)	NE (8.5, NE)	0.37 (0.14, 0.97)	0.0356	
	Rest of World	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 58 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Number of Prior Regimens							0.9089
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	9/128 (7.0)	NE (8.5, NE)	0.38 (0.14, 1.06)	0.0562	
	2+	1/ 73 (1.4)	NE (NE , NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	0.53 (0.03, 9.36)	0.6637	
	Race							0.9997
	Caucasian	8/181 (4.4)	NE (NE , NE)	10/148 (6.8)	NE (8.5, NE)	0.36 (0.14, 0.94)	0.0307	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.6854
	<65 years	2/134 (1.5)	NE (NE , NE)	4/127 (3.1)	NE (NE , NE)	0.24 (0.04, 1.38)	0.0875	
	>=65 years	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)	6/ 66 (9.1)	NE (8.5, NE)	0.41 (0.13, 1.36)	0.1352	
	Gender							0.8725
	Male	4/112 (3.6)	NE (NE , NE)	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	0.46 (0.11, 1.93)	0.2816	
	Female	4/104 (3.8)	NE (NE , NE)	6/111 (5.4)	NE (8.5, NE)	0.34 (0.09, 1.26)	0.0928	
	Number of organs involved at baseline							0.9912
	<=2	0/114 (0.0)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (8.5, NE)	NE	NE	
	>=3	8/102 (7.8)	NE (NE , NE)	7/ 89 (7.9)	NE (NE , NE)	0.66 (0.23, 1.85)	0.4228	
	Baseline CEA							0.6208
	>ULN	6/151 (4.0)	NE (NE , NE)	9/157 (5.7)	NE (8.5, NE)	0.34 (0.12, 1.02)	0.0456	
	<=ULN	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	0.74 (0.07, 8.34)	0.8069	
	Baseline CRP							0.1984
	>ULN	7/ 77 (9.1)	NE (NE , NE)	7/ 78 (9.0)	NE (8.5, NE)	0.60 (0.20, 1.74)	0.3402	
	<=ULN	1/137 (0.7)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	0.20 (0.02, 1.97)	0.1276	
	Removal status of primary tumor							0.4345
	Complete resection	2/122 (1.6)	NE (NE , NE)	4/108 (3.7)	NE (8.5, NE)	0.25 (0.04, 1.44)	0.0983	
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	0.50 (0.16, 1.60)	0.2337	
	Side of tumor							
	Left	1/ 80 (1.3)		4/ 62 (6.5)				
	Right	5/109 (4.6)		4/102 (3.9)				
	Both	1/ 11 (9.1)		1/ 19 (5.3)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	Liver metastases 1							0.8904
	Yes	5/131 (3.8)	NE (NE , NE)	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	0.41 (0.11, 1.56)	0.1822	
	No	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	5/ 79 (6.3)	NE (NE , NE)	0.33 (0.08, 1.43)	0.1225	
	Liver metastases 2							
	No	3/ 85 (3.5)		5/ 79 (6.3)				
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)		5/111 (4.5)				
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations	ECOG PS							0.2651
	0	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	12/ 95 (12.6)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.64)	0.0026	
	1	14/105 (13.3)	NE (NE , NE)	18/ 98 (18.4)	NE (NE , NE)	0.52 (0.25, 1.06)	0.0659	
	Prior Use of Irinotecan							0.8349
	Yes	9/109 (8.3)	NE (12.3, NE)	15/ 97 (15.5)	NE (5.6, NE)	0.34 (0.15, 0.81)	0.0107	
	No	11/107 (10.3)	NE (NE , NE)	15/ 96 (15.6)	NE (NE , NE)	0.44 (0.20, 0.98)	0.0408	
	Cetuximab Source							0.9235
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.4, NE)	0.32 (0.08, 1.25)	0.0860	
	EU-approved	16/188 (8.5)	NE (NE , NE)	25/174 (14.4)	NE (NE , NE)	0.39 (0.21, 0.75)	0.0033	
	Region							0.6088
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.4, NE)	0.30 (0.08, 1.21)	0.0759	
	Europe	10/140 (7.1)	NE (NE , NE)	10/116 (8.6)	NE (NE , NE)	0.49 (0.19, 1.22)	0.1178	
	Rest of World	6/ 47 (12.8)	NE (NE , NE)	15/ 58 (25.9)	NE (3.8, NE)	0.34 (0.13, 0.89)	0.0215	
	Number of Prior Regimens							0.9388
	1	13/143 (9.1)	NE (NE , NE)	20/128 (15.6)	NE (NE , NE)	0.37 (0.18, 0.75)	0.0045	
	2+	7/ 73 (9.6)	NE (NE , NE)	10/ 65 (15.4)	NE (NE , NE)	0.45 (0.17, 1.22)	0.1085	
	Race							0.1103
	Caucasian	16/181 (8.8)	NE (NE , NE)	14/148 (9.5)	NE (NE , NE)	0.60 (0.29, 1.25)	0.1697	
	Non-Caucasian	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	14/ 39 (35.9)	NE (1.1, NE)	0.26 (0.08, 0.83)	0.0152	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.3851
	<65 years	13/134 (9.7)	NE (12.3, NE)	18/127 (14.2)	NE (NE , NE)	0.47 (0.23, 0.99)	0.0412	
	>=65 years	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	12/ 66 (18.2)	NE (NE , NE)	0.29 (0.11, 0.75)	0.0069	
	Gender							0.0080
	Male	15/112 (13.4)	NE (NE , NE)	9/ 82 (11.0)	NE (NE , NE)	0.83 (0.36, 1.94)	0.6672	
	Female	5/104 (4.8)	NE (NE , NE)	21/111 (18.9)	NE (NE , NE)	0.17 (0.06, 0.45)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.5986
	<=2	8/114 (7.0)	NE (NE , NE)	13/104 (12.5)	NE (NE , NE)	0.32 (0.13, 0.80)	0.0111	
	>=3	12/102 (11.8)	NE (NE , NE)	17/ 89 (19.1)	NE (NE , NE)	0.47 (0.22, 1.00)	0.0451	
	Baseline CEA							0.7880
	>ULN	14/151 (9.3)	NE (NE , NE)	25/157 (15.9)	NE (NE , NE)	0.39 (0.20, 0.76)	0.0043	
	<=ULN	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	5/ 36 (13.9)	NE (NE , NE)	0.45 (0.13, 1.53)	0.1909	
	Baseline CRP							0.1803
	>ULN	9/ 77 (11.7)	NE (NE , NE)	11/ 78 (14.1)	NE (NE , NE)	0.59 (0.24, 1.44)	0.2422	
	<=ULN	10/137 (7.3)	NE (NE , NE)	18/111 (16.2)	NE (NE , NE)	0.28 (0.13, 0.63)	0.0010	
	Removal status of primary tumor							0.7529
	Complete resection	9/122 (7.4)	NE (NE , NE)	14/108 (13.0)	NE (NE , NE)	0.41 (0.17, 0.99)	0.0413	
	No resection/Partial resection	11/ 94 (11.7)	NE (NE , NE)	16/ 85 (18.8)	NE (5.6, NE)	0.39 (0.18, 0.86)	0.0152	
	Side of tumor							0.9833
	Left	5/ 80 (6.3)	NE (12.3, NE)	6/ 62 (9.7)	NE (NE , NE)	0.51 (0.15, 1.71)	0.2644	
	Right	11/109 (10.1)	NE (NE , NE)	16/102 (15.7)	NE (NE , NE)	0.46 (0.21, 1.00)	0.0441	
	Both	3/ 11 (27.3)	NE (3.3, NE)	6/ 19 (31.6)	NE (0.7, NE)	0.44 (0.10, 1.90)	0.2632	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations	Liver metastases 1							0.9652
	Yes	15/131 (11.5)	NE (NE , NE)	21/114 (18.4)	NE (5.6, NE)	0.35 (0.17, 0.70)	0.0023	
	No	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.37 (0.12, 1.13)	0.0699	
	Liver metastases 2							0.9611
	No	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.37 (0.12, 1.13)	0.0699	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	11/121 (9.1)	NE (NE , NE)	20/111 (18.0)	NE (5.6, NE)	0.28 (0.13, 0.60)	0.0006	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	4/ 8 (50.0)	4.8 (0.5, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	ECOG PS							0.9905
	0	0/111 (0.0)	NE (NE , NE)	6/ 95 (6.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	1	1/105 (1.0)	NE (NE , NE)	10/ 98 (10.2)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.56)	0.0012	
	Prior Use of Irinotecan							0.9917
	Yes	0/109 (0.0)	NE (NE , NE)	5/ 97 (5.2)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	1/107 (0.9)	NE (NE , NE)	11/ 96 (11.5)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.48)	0.0004	
	Cetuximab Source							0.9932
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.8, NE)	NE	NE	
	EU-approved	1/188 (0.5)	NE (NE , NE)	13/174 (7.5)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.47)	0.0003	
	Region							0.9999
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.8, NE)	NE	NE	
	Europe	0/140 (0.0)	NE (NE , NE)	2/116 (1.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	11/ 58 (19.0)	NE (NE , NE)	0.09 (0.01, 0.70)	0.0038	
	Number of Prior Regimens							0.9917
	1	1/143 (0.7)	NE (NE , NE)	11/128 (8.6)	NE (NE , NE)	0.06 (0.01, 0.50)	0.0005	
	2+	0/ 73 (0.0)	NE (NE , NE)	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.9924
	Caucasian	0/181 (0.0)	NE (NE , NE)	5/148 (3.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	11/ 39 (28.2)	NE (2.8, NE)	0.09 (0.01, 0.74)	0.0055	
	Age <65 years vs. >=65 years							
	<65 years	1/134 (0.7)		8/127 (6.3)				
	>=65 years	0/ 82 (0.0)		8/ 66 (12.1)				
	Gender							0.9914
	Male	0/112 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.56)	0.0011	
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	1/114 (0.9)		8/104 (7.7)				
	>=3	0/102 (0.0)		8/ 89 (9.0)				
	Baseline CEA							0.9918
	>ULN	0/151 (0.0)	NE (NE , NE)	13/157 (8.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	3/ 36 (8.3)	NE (NE , NE)	0.13 (0.01, 1.29)	0.0412	
	Baseline CRP							0.9916
	>ULN	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)	6/ 78 (7.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	1/137 (0.7)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.54)	0.0008	
	Removal status of primary tumor							
	Complete resection	1/122 (0.8)		8/108 (7.4)				
	No resection/Partial resection	0/ 94 (0.0)		8/ 85 (9.4)				
	Side of tumor							0.9999
	Left	1/ 80 (1.3)	NE (NE , NE)	2/ 62 (3.2)	NE (NE , NE)	0.38 (0.03, 4.22)	0.4156	
	Right	0/109 (0.0)	NE (NE , NE)	10/102 (9.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	Liver metastases 1							0.9912
	Yes	1/131 (0.8)	NE (NE , NE)	10/114 (8.8)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.52)	0.0008	
	No	0/ 85 (0.0)	NE (NE , NE)	6/ 79 (7.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Liver metastases 2							0.9999
	No	0/ 85 (0.0)	NE (NE , NE)	6/ 79 (7.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	1/121 (0.8)	NE (NE , NE)	9/111 (8.1)	NE (NE , NE)	0.08 (0.01, 0.61)	0.0021	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Metabolism and nutrition disorders	ECOG PS							0.7707
	0	7/111 (6.3)	NE (NE , NE)	7/ 95 (7.4)	NE (NE , NE)	0.53 (0.18, 1.56)	0.2440	
	1	11/105 (10.5)	NE (NE , NE)	15/ 98 (15.3)	NE (NE , NE)	0.51 (0.23, 1.13)	0.0917	
	Prior Use of Irinotecan							0.7409
	Yes	9/109 (8.3)	NE (NE , NE)	12/ 97 (12.4)	NE (NE , NE)	0.47 (0.19, 1.15)	0.0931	
	No	9/107 (8.4)	NE (NE , NE)	10/ 96 (10.4)	NE (NE , NE)	0.56 (0.23, 1.41)	0.2150	
	Cetuximab Source							0.8917
	US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (1.9, NE)	0.47 (0.09, 2.39)	0.3491	
	EU-approved	15/188 (8.0)	NE (NE , NE)	19/174 (10.9)	NE (NE , NE)	0.51 (0.25, 1.01)	0.0496	
	Region							0.7781
	North America	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (1.9, NE)	0.45 (0.09, 2.30)	0.3227	
	Europe	12/140 (8.6)	NE (NE , NE)	12/116 (10.3)	NE (NE , NE)	0.59 (0.26, 1.35)	0.2067	
	Rest of World	3/ 47 (6.4)	NE (NE , NE)	7/ 58 (12.1)	NE (NE , NE)	0.33 (0.08, 1.34)	0.1079	
	Number of Prior Regimens							0.8164
	1	11/143 (7.7)	NE (NE , NE)	13/128 (10.2)	NE (NE , NE)	0.52 (0.23, 1.19)	0.1153	
	2+	7/ 73 (9.6)	NE (NE , NE)	9/ 65 (13.8)	NE (5.3, NE)	0.49 (0.18, 1.34)	0.1566	
	Race							0.4698
	Caucasian	14/181 (7.7)	NE (NE , NE)	15/148 (10.1)	NE (NE , NE)	0.52 (0.25, 1.10)	0.0805	
	Non-Caucasian	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	6/ 39 (15.4)	NE (3.6, NE)	0.30 (0.06, 1.55)	0.1319	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.8329
	<65 years	11/134 (8.2)	NE (NE , NE)	14/127 (11.0)	NE (NE , NE)	0.52 (0.23, 1.17)	0.1078	
	>=65 years	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	8/ 66 (12.1)	NE (NE , NE)	0.49 (0.17, 1.39)	0.1702	
	Gender							0.1240
	Male	12/112 (10.7)	NE (NE , NE)	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	0.76 (0.31, 1.89)	0.5518	
	Female	6/104 (5.8)	NE (NE , NE)	14/111 (12.6)	NE (NE , NE)	0.35 (0.13, 0.92)	0.0262	
	Number of organs involved at baseline							0.8240
	<=2	9/114 (7.9)	NE (NE , NE)	11/104 (10.6)	NE (NE , NE)	0.48 (0.19, 1.20)	0.1119	
	>=3	9/102 (8.8)	NE (NE , NE)	11/ 89 (12.4)	NE (NE , NE)	0.54 (0.22, 1.32)	0.1738	
	Baseline CEA							0.6092
	>ULN	13/151 (8.6)	NE (NE , NE)	19/157 (12.1)	NE (NE , NE)	0.49 (0.24, 1.01)	0.0508	
	<=ULN	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	3/ 36 (8.3)	NE (NE , NE)	0.71 (0.17, 3.02)	0.6458	
	Baseline CRP							0.5154
	>ULN	10/ 77 (13.0)	NE (NE , NE)	11/ 78 (14.1)	NE (NE , NE)	0.69 (0.29, 1.64)	0.4024	
	<=ULN	8/137 (5.8)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.41 (0.16, 1.08)	0.0630	
	Removal status of primary tumor							0.7313
	Complete resection	10/122 (8.2)	NE (NE , NE)	13/108 (12.0)	NE (NE , NE)	0.49 (0.21, 1.14)	0.0894	
	No resection/Partial resection	8/ 94 (8.5)	NE (NE , NE)	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	0.54 (0.21, 1.44)	0.2134	
	Side of tumor							0.3186
	Left	4/ 80 (5.0)	NE (NE , NE)	4/ 62 (6.5)	NE (NE , NE)	0.46 (0.11, 1.90)	0.2740	
	Right	9/109 (8.3)	NE (NE , NE)	14/102 (13.7)	NE (NE , NE)	0.45 (0.19, 1.06)	0.0623	
	Both	3/ 11 (27.3)	NE (2.2, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (1.8, NE)	1.44 (0.24, 8.76)	0.6874	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Liver metastases 1							0.7645
	Yes	11/131 (8.4)	NE (NE , NE)	13/114 (11.4)	NE (NE , NE)	0.44 (0.19, 1.01)	0.0485	
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.58 (0.21, 1.58)	0.2806	
	Liver metastases 2							0.9948
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.58 (0.21, 1.58)	0.2806	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	11/121 (9.1)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.49 (0.21, 1.17)	0.1024	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ECOG PS							0.9903
	0	0/111 (0.0)	NE (NE , NE)	5/ 95 (5.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	1	9/105 (8.6)	NE (11.5, NE)	11/ 98 (11.2)	NE (6.7, NE)	0.45 (0.18, 1.12)	0.0783	
	Prior Use of Irinotecan							0.7930
	Yes	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)	10/ 97 (10.3)	NE (NE , NE)	0.32 (0.12, 0.91)	0.0258	
	No	3/107 (2.8)	NE (NE , NE)	6/ 96 (6.3)	NE (NE , NE)	0.23 (0.05, 0.98)	0.0328	
	Cetuximab Source							0.6985
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.21 (0.02, 2.47)	0.1772	
	EU-approved	8/188 (4.3)	NE (NE , NE)	14/174 (8.0)	NE (NE , NE)	0.31 (0.13, 0.75)	0.0061	
	Region							0.2684
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.20 (0.02, 2.38)	0.1646	
	Europe	5/140 (3.6)	NE (NE , NE)	12/116 (10.3)	NE (NE , NE)	0.19 (0.06, 0.55)	0.0008	
	Rest of World	3/ 47 (6.4)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	NE (NE , NE)	1.18 (0.19, 7.38)	0.8575	
	Number of Prior Regimens							0.5370
	1	5/143 (3.5)	NE (NE , NE)	11/128 (8.6)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.65)	0.0031	
	2+	4/ 73 (5.5)	NE (NE , NE)	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	0.47 (0.12, 1.81)	0.2621	
	Race							0.9924
	Caucasian	7/181 (3.9)	NE (NE , NE)	13/148 (8.8)	NE (NE , NE)	0.24 (0.09, 0.63)	0.0019	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	3/ 39 (7.7)	NE (3.8, NE)	0.26 (0.03, 2.56)	0.2141	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.1259
	<65 years	4/134 (3.0)	NE (NE , NE)	13/127 (10.2)	NE (NE , NE)	0.16 (0.05, 0.50)	0.0003	
	>=65 years	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE , NE)	0.92 (0.21, 4.09)	0.9080	
	Gender							0.2767
	Male	6/112 (5.4)	NE (NE , NE)	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)	0.50 (0.16, 1.60)	0.2358	
	Female	3/104 (2.9)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.17 (0.04, 0.62)	0.0028	
	Number of organs involved at baseline							0.1797
	<=2	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	0.16 (0.04, 0.61)	0.0027	
	>=3	6/102 (5.9)	NE (11.5, NE)	7/ 89 (7.9)	NE (NE , NE)	0.47 (0.15, 1.45)	0.1804	
	Baseline CEA							0.8397
	>ULN	7/151 (4.6)	NE (NE , NE)	14/157 (8.9)	NE (NE , NE)	0.30 (0.12, 0.77)	0.0088	
	<=ULN	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	2/ 36 (5.6)	NE (NE , NE)	0.31 (0.04, 2.32)	0.2306	
	Baseline CRP							0.9527
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	10/ 78 (12.8)	NE (6.7, NE)	0.37 (0.13, 1.11)	0.0646	
	<=ULN	3/137 (2.2)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	0.24 (0.05, 1.09)	0.0460	
	Removal status of primary tumor							0.5138
	Complete resection	6/122 (4.9)	NE (NE , NE)	8/108 (7.4)	NE (NE , NE)	0.49 (0.17, 1.45)	0.1883	
	No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (11.5, NE)	8/ 85 (9.4)	NE (6.7, NE)	0.16 (0.04, 0.62)	0.0025	
	Side of tumor							0.6933
	Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)	0.23 (0.05, 1.01)	0.0370	
	Right	5/109 (4.6)	NE (NE , NE)	9/102 (8.8)	NE (NE , NE)	0.32 (0.10, 0.96)	0.0337	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	1.62 (0.10, 25.93)	0.7303	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Liver metastases 1							0.4411
	Yes	5/131 (3.8)	NE (11.5, NE)	10/114 (8.8)	NE (NE , NE)	0.19 (0.06, 0.62)	0.0026	
	No	4/ 85 (4.7)	NE (NE , NE)	6/ 79 (7.6)	NE (NE , NE)	0.42 (0.12, 1.53)	0.1776	
	Liver metastases 2							0.7688
	No	4/ 85 (4.7)	NE (NE , NE)	6/ 79 (7.6)	NE (NE , NE)	0.42 (0.12, 1.53)	0.1776	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	5/121 (4.1)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.19 (0.06, 0.65)	0.0036	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	ECOG PS							0.1744
	0	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	7/ 95 (7.4)	NE (NE , NE)	0.15 (0.03, 0.76)	0.0097	
	1	5/105 (4.8)	NE (NE , NE)	5/ 98 (5.1)	NE (NE , NE)	0.74 (0.21, 2.60)	0.6339	
	Prior Use of Irinotecan							0.5774
	Yes	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	5/ 97 (5.2)	NE (NE , NE)	0.31 (0.06, 1.61)	0.1403	
	No	5/107 (4.7)	NE (NE , NE)	7/ 96 (7.3)	NE (NE , NE)	0.42 (0.13, 1.36)	0.1378	
	Cetuximab Source							0.9889
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (2.5, NE)	NE	NE	
	EU-approved	7/188 (3.7)	NE (NE , NE)	11/174 (6.3)	NE (NE , NE)	0.44 (0.17, 1.14)	0.0830	
	Region							0.9377
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (2.5, NE)	NE	NE	
	Europe	6/140 (4.3)	NE (NE , NE)	8/116 (6.9)	NE (NE , NE)	0.48 (0.16, 1.40)	0.1695	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	3/ 58 (5.2)	NE (NE , NE)	0.27 (0.03, 2.68)	0.2347	
	Number of Prior Regimens							0.8830
	1	5/143 (3.5)	NE (NE , NE)	9/128 (7.0)	NE (NE , NE)	0.35 (0.11, 1.06)	0.0523	
	2+	2/ 73 (2.7)	NE (NE , NE)	3/ 65 (4.6)	NE (NE , NE)	0.46 (0.07, 2.89)	0.3992	
	Race							0.9930
	Caucasian	7/181 (3.9)	NE (NE , NE)	11/148 (7.4)	NE (NE , NE)	0.39 (0.15, 1.02)	0.0469	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.4418
	<65 years	3/134 (2.2)	NE (NE , NE)	8/127 (6.3)	NE (NE , NE)	0.28 (0.07, 1.09)	0.0512	
	>=65 years	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	4/ 66 (6.1)	NE (NE , NE)	0.48 (0.11, 2.00)	0.3036	
	Gender							0.5225
	Male	6/112 (5.4)	NE (NE , NE)	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	0.44 (0.15, 1.30)	0.1281	
	Female	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	0.14 (0.01, 1.26)	0.0433	
	Number of organs involved at baseline							0.1206
	<=2	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	6/104 (5.8)	NE (NE , NE)	0.11 (0.01, 0.94)	0.0165	
	>=3	6/102 (5.9)	NE (NE , NE)	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)	0.66 (0.21, 2.08)	0.4780	
	Baseline CEA							0.9349
	>ULN	6/151 (4.0)	NE (NE , NE)	11/157 (7.0)	NE (NE , NE)	0.39 (0.14, 1.09)	0.0644	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	0.44 (0.03, 7.18)	0.5554	
	Baseline CRP							
	>ULN	4/ 77 (5.2)		5/ 78 (6.4)				
	<=ULN	3/137 (2.2)		6/111 (5.4)				
	Removal status of primary tumor							0.3593
	Complete resection	4/122 (3.3)	NE (NE , NE)	9/108 (8.3)	NE (NE , NE)	0.25 (0.07, 0.85)	0.0176	
	No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (NE , NE)	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	0.72 (0.14, 3.62)	0.6934	
	Side of tumor							
	Left	3/ 80 (3.8)		4/ 62 (6.5)				
	Right	3/109 (2.8)		5/102 (4.9)				
	Both	1/ 11 (9.1)		1/ 19 (5.3)				

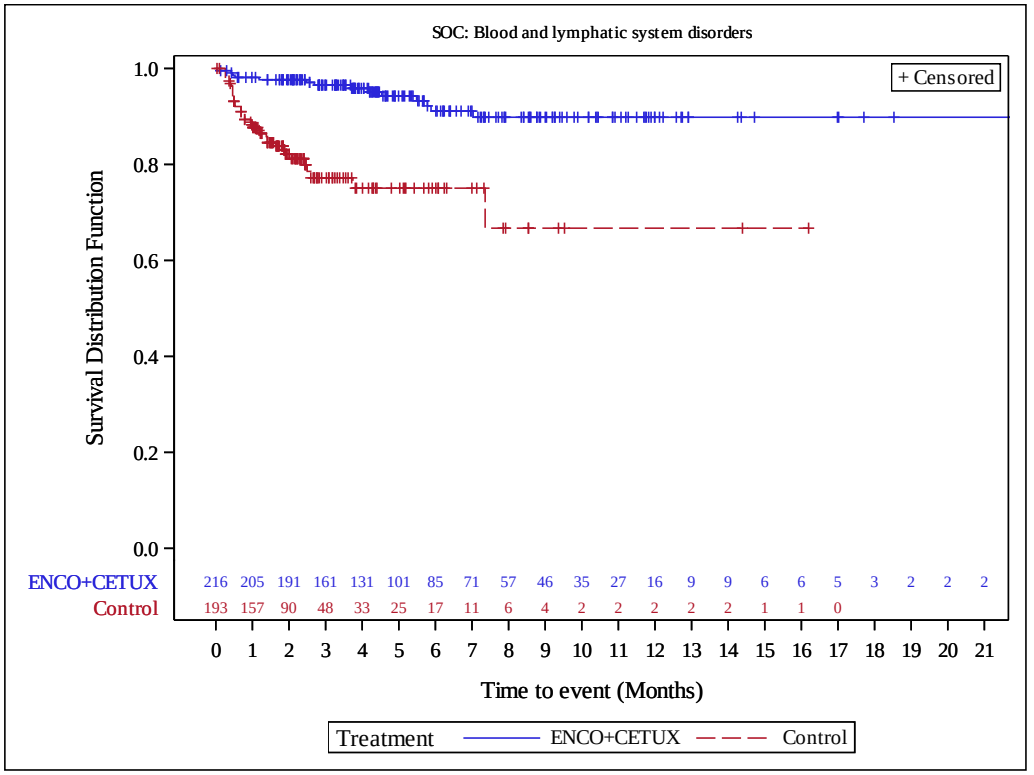
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Liver metastases 1							0.1851
	Yes	5/131 (3.8)	NE (NE , NE)	4/114 (3.5)	NE (NE , NE)	0.85 (0.22, 3.28)	0.8106	
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	8/ 79 (10.1)	NE (NE , NE)	0.18 (0.04, 0.83)	0.0136	
	Liver metastases 2							0.5280
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	8/ 79 (10.1)	NE (NE , NE)	0.18 (0.04, 0.83)	0.0136	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	0.68 (0.16, 2.89)	0.6046	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (0.9, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

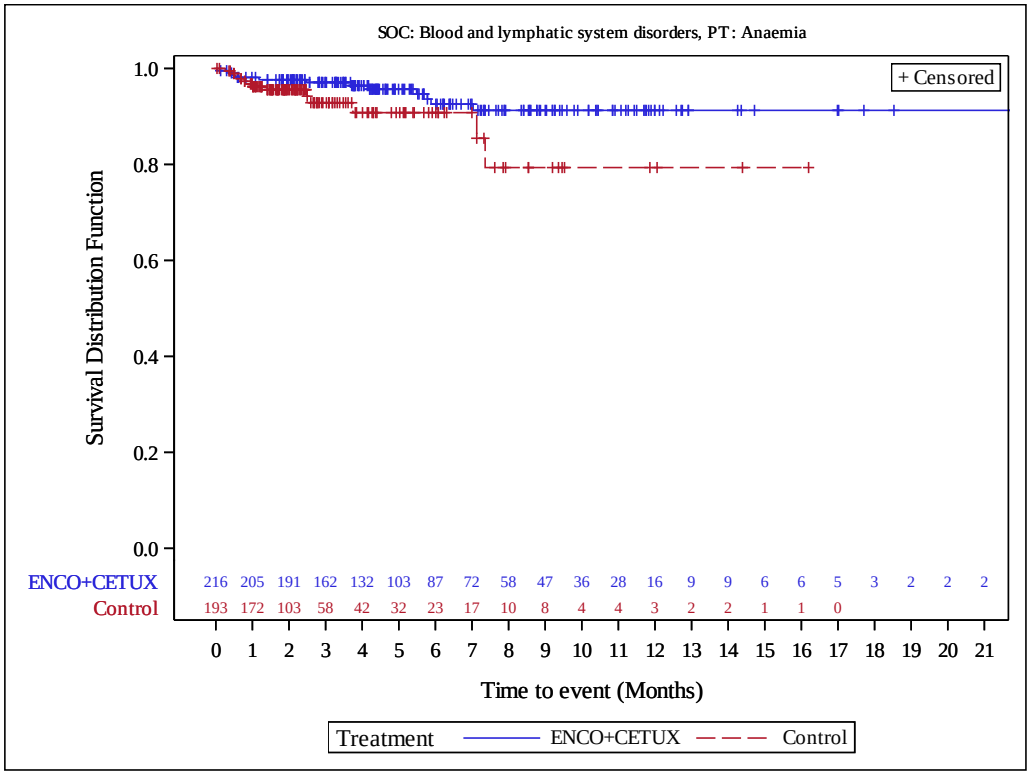
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03. Adverse events with missing CTCAE Grade are counted as severe adverse events.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



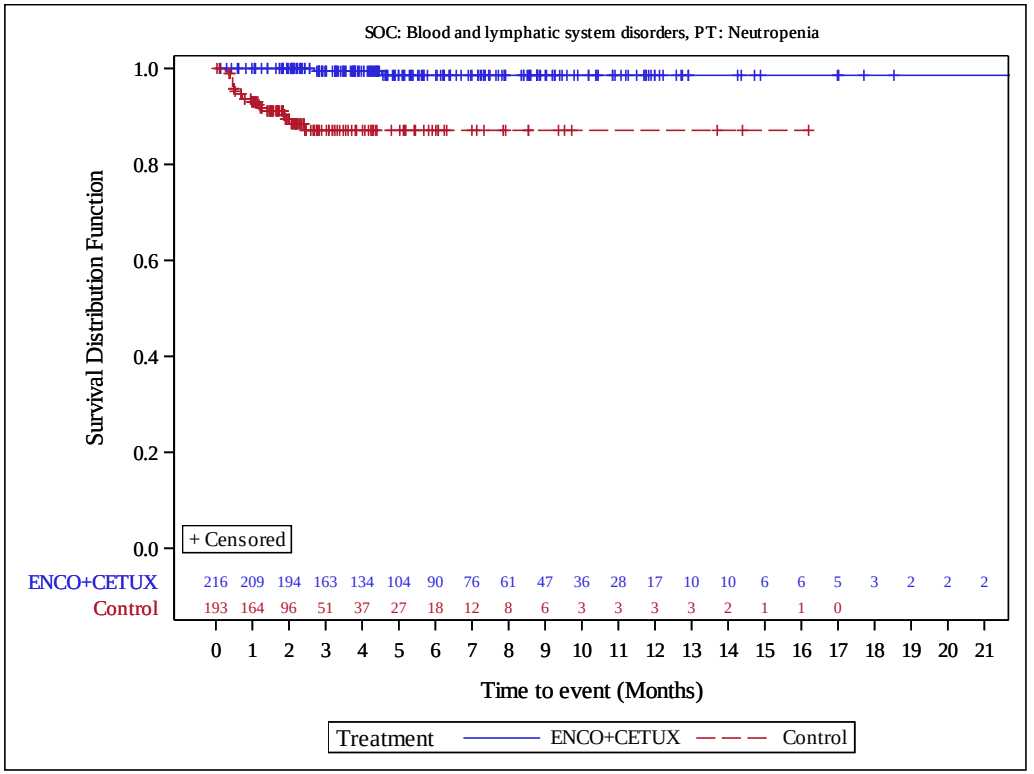
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



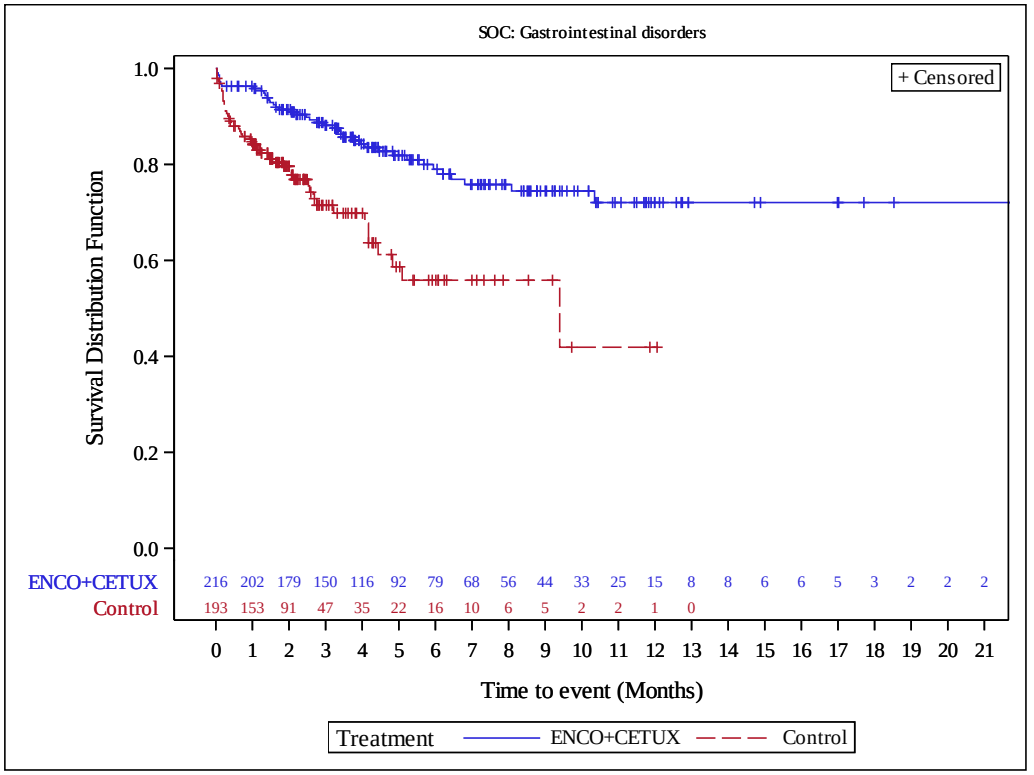
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



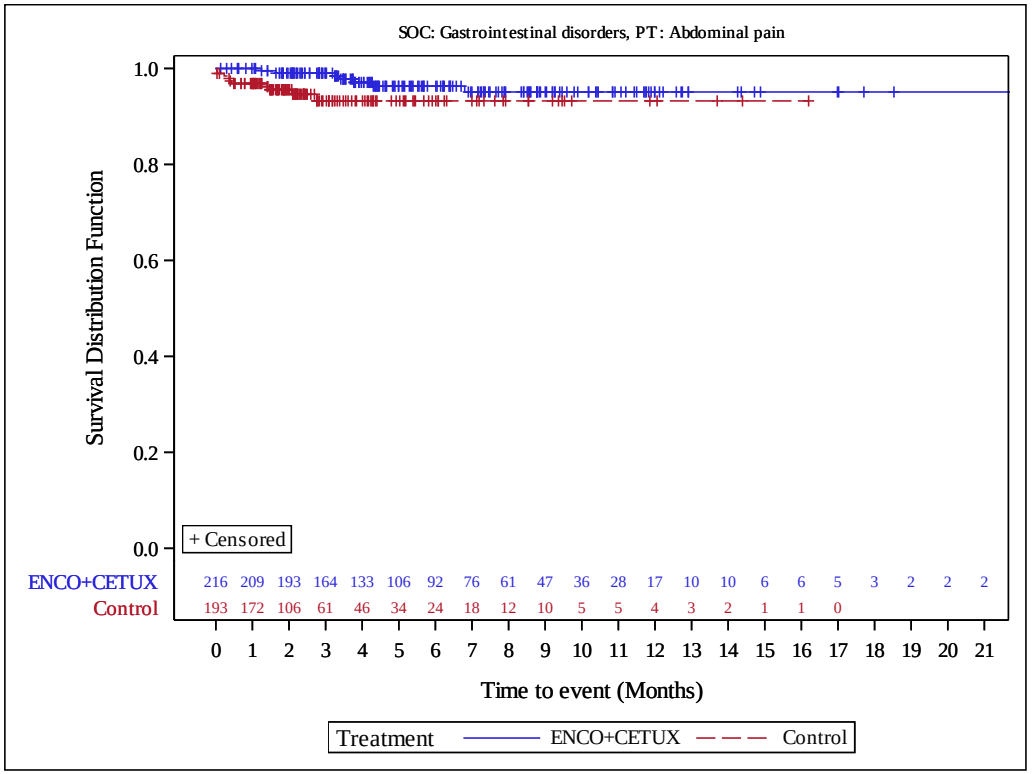
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



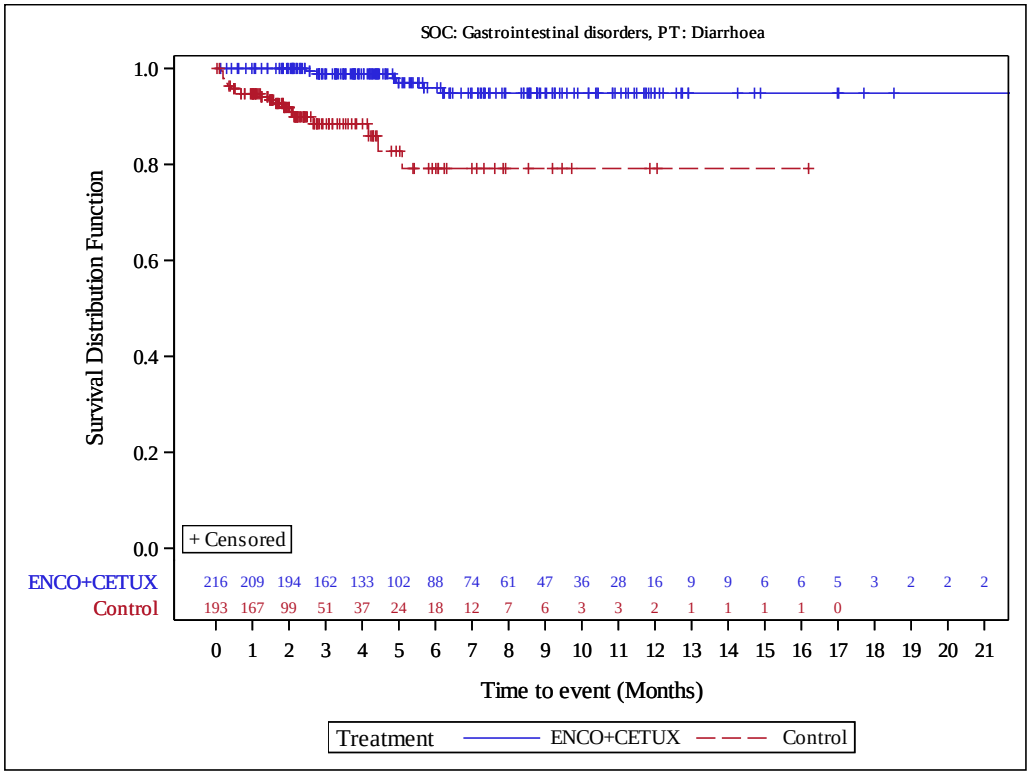
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



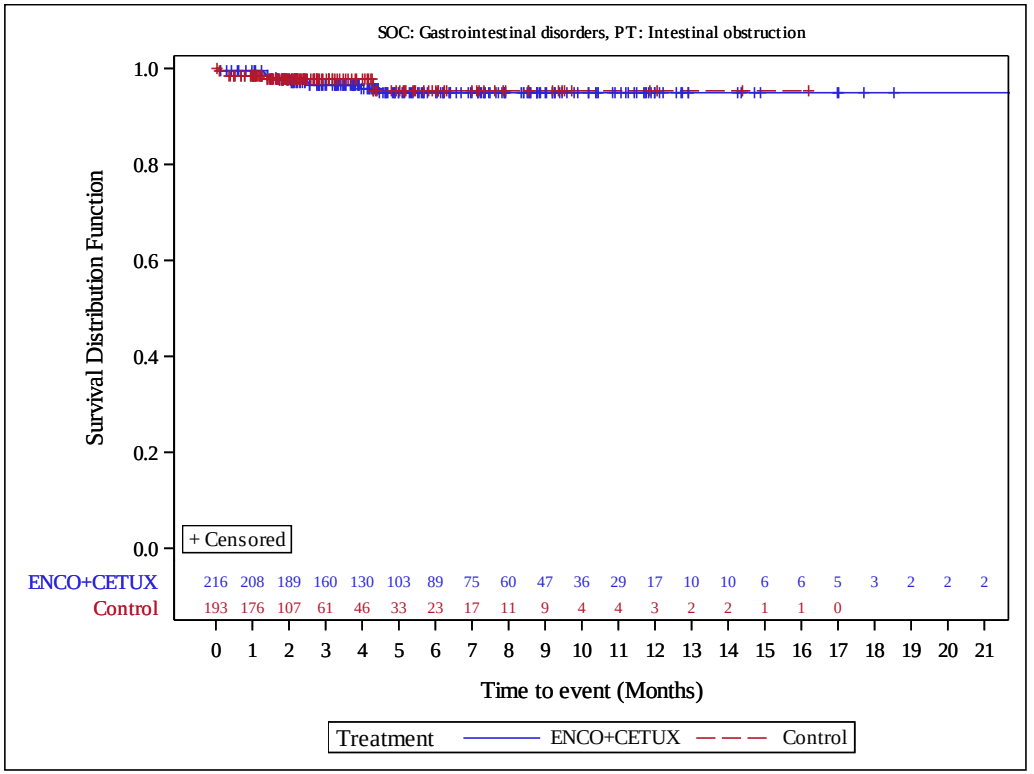
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



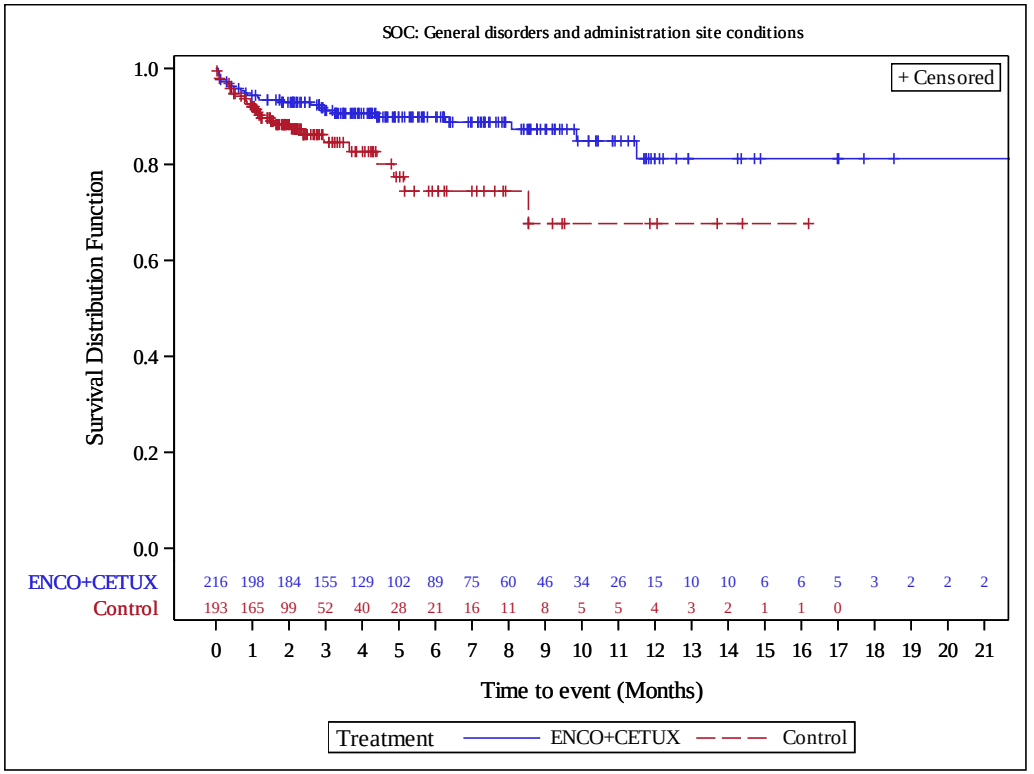
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



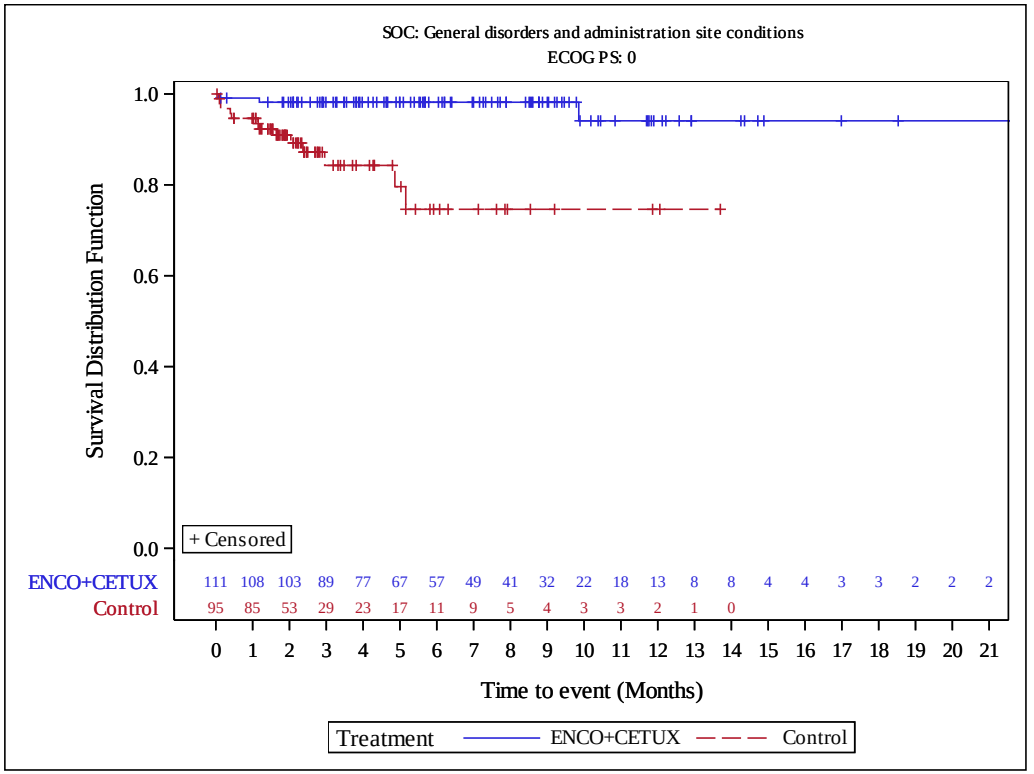
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



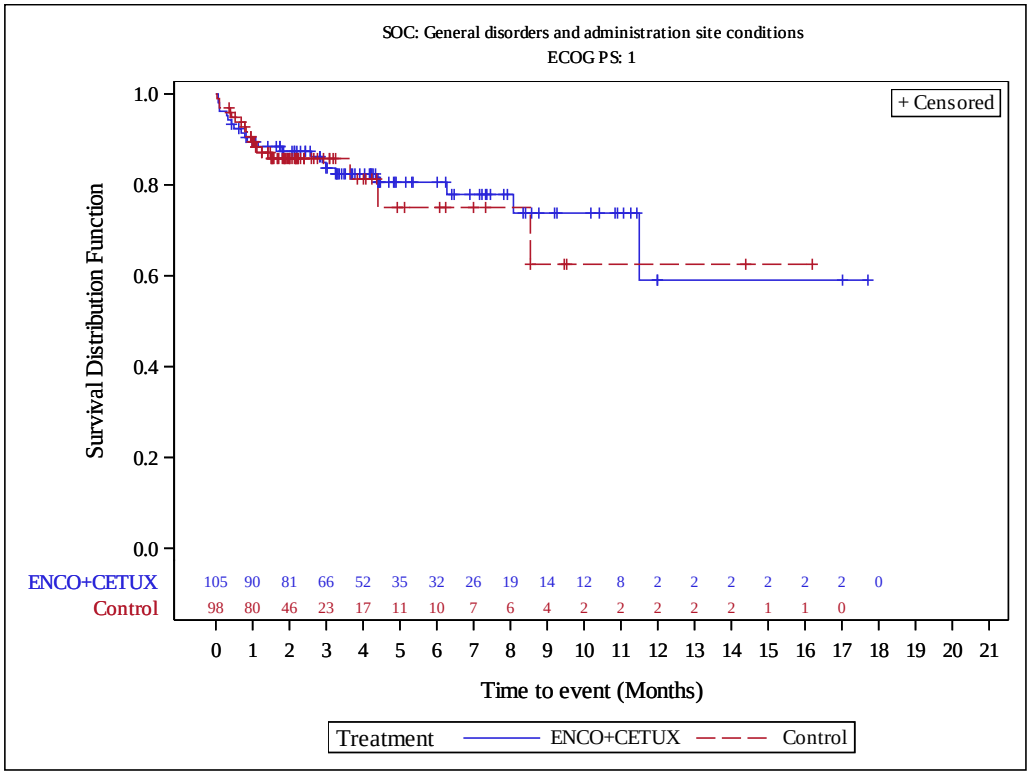
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



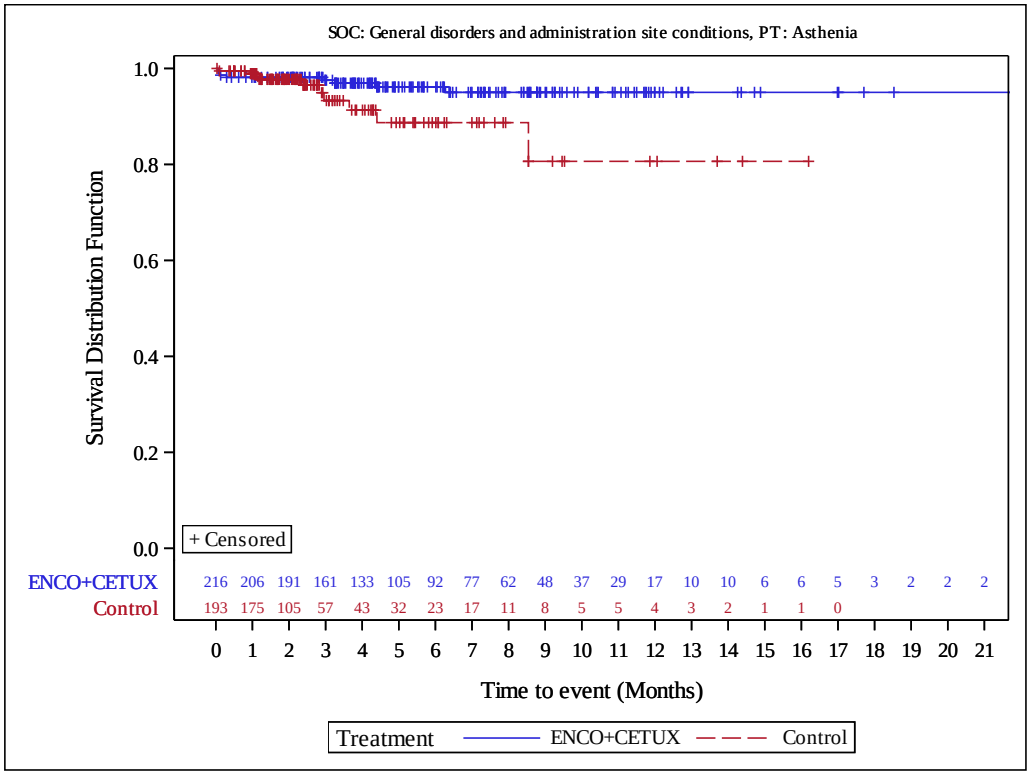
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



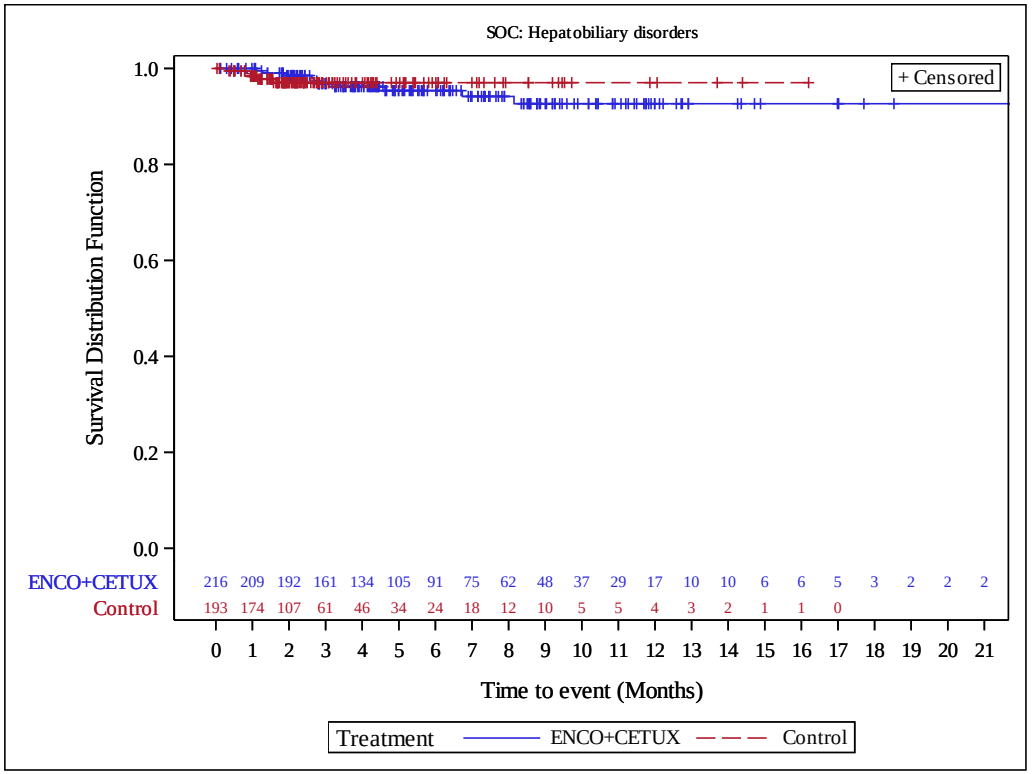
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



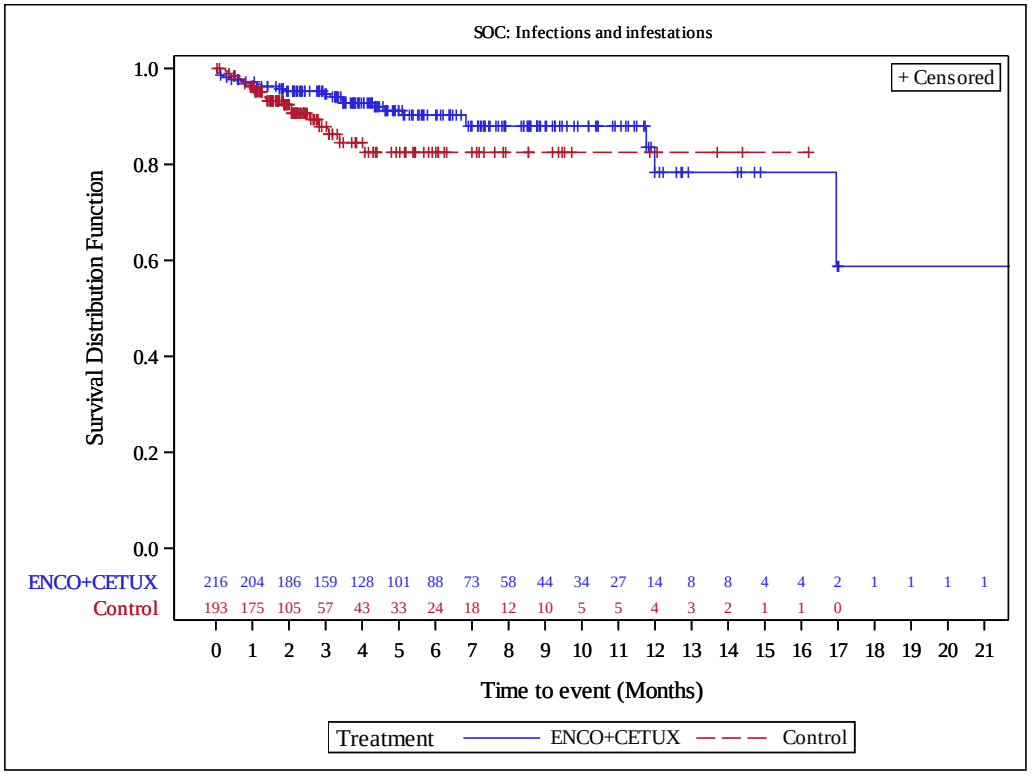
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



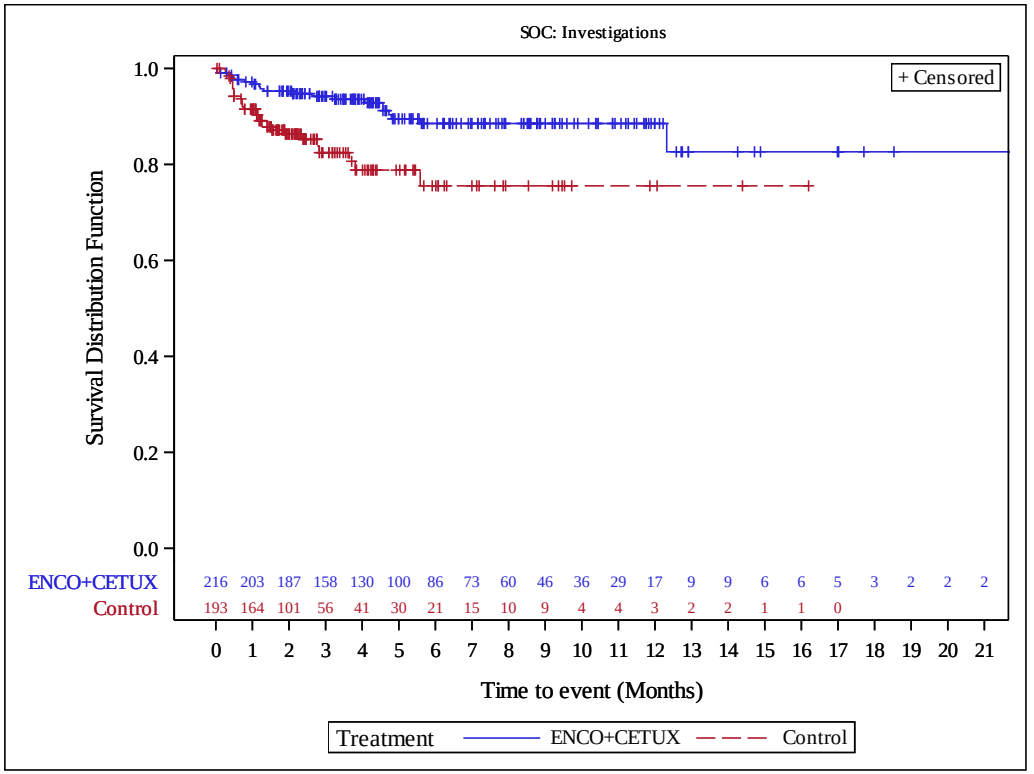
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



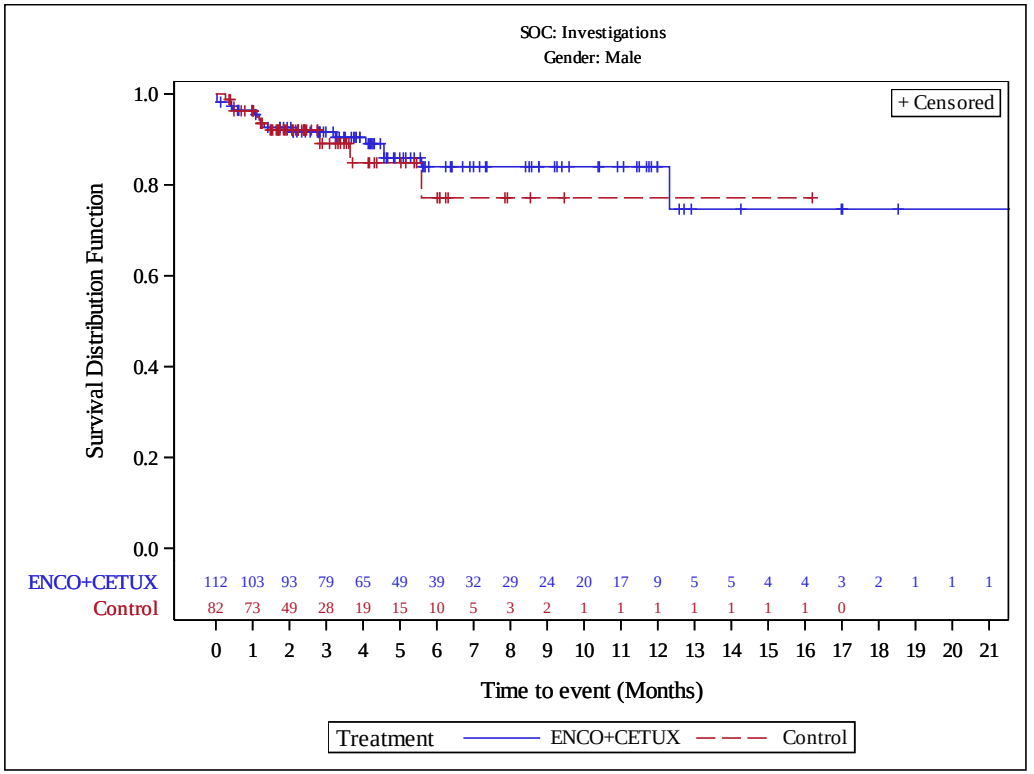
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



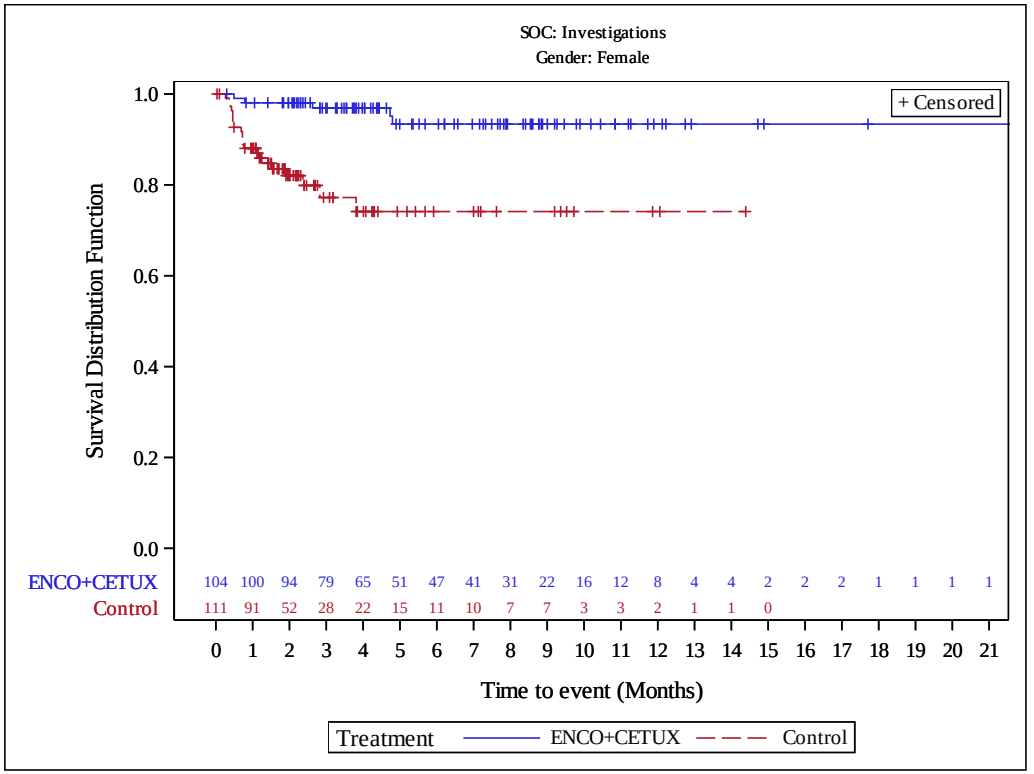
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



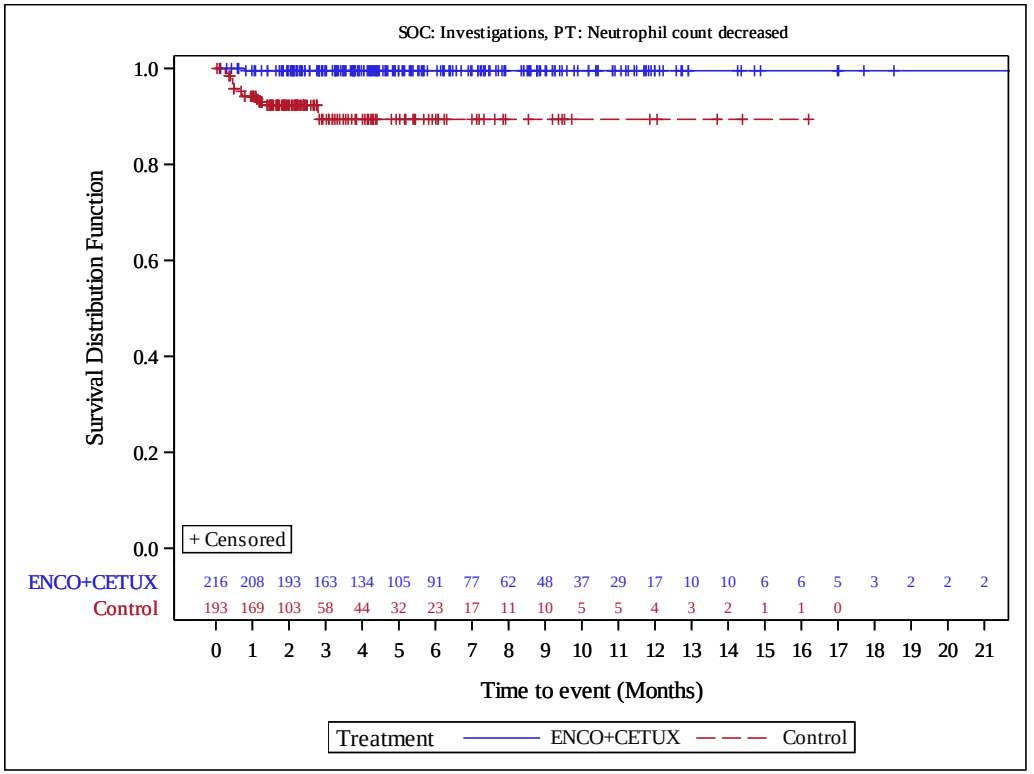
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



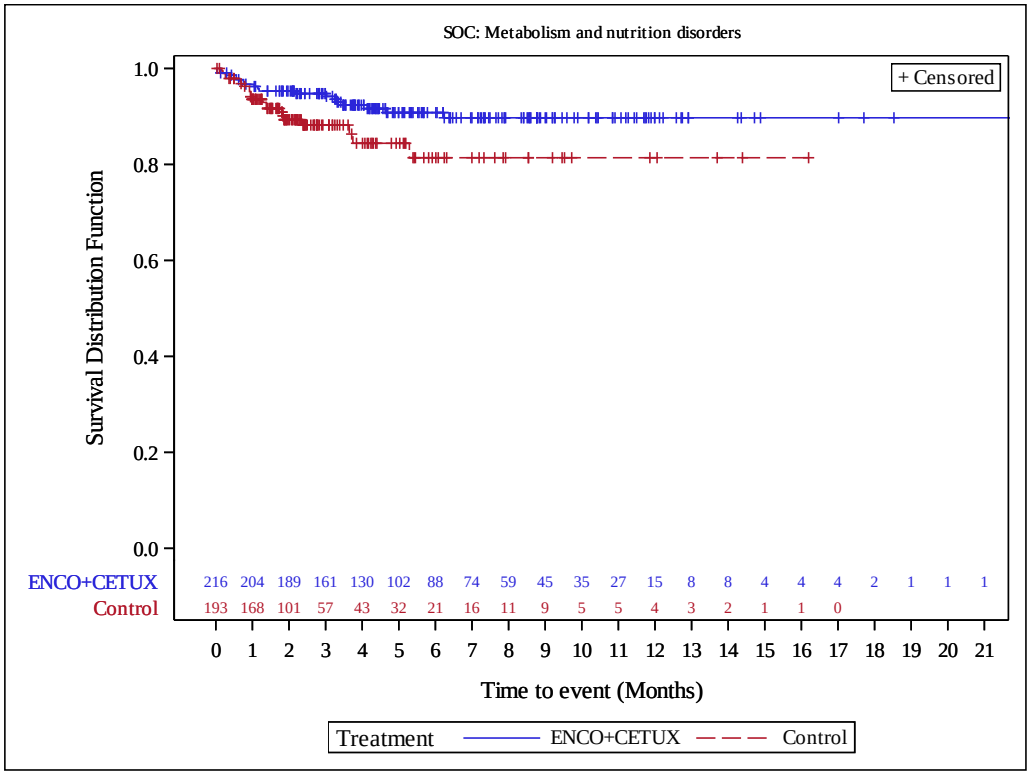
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



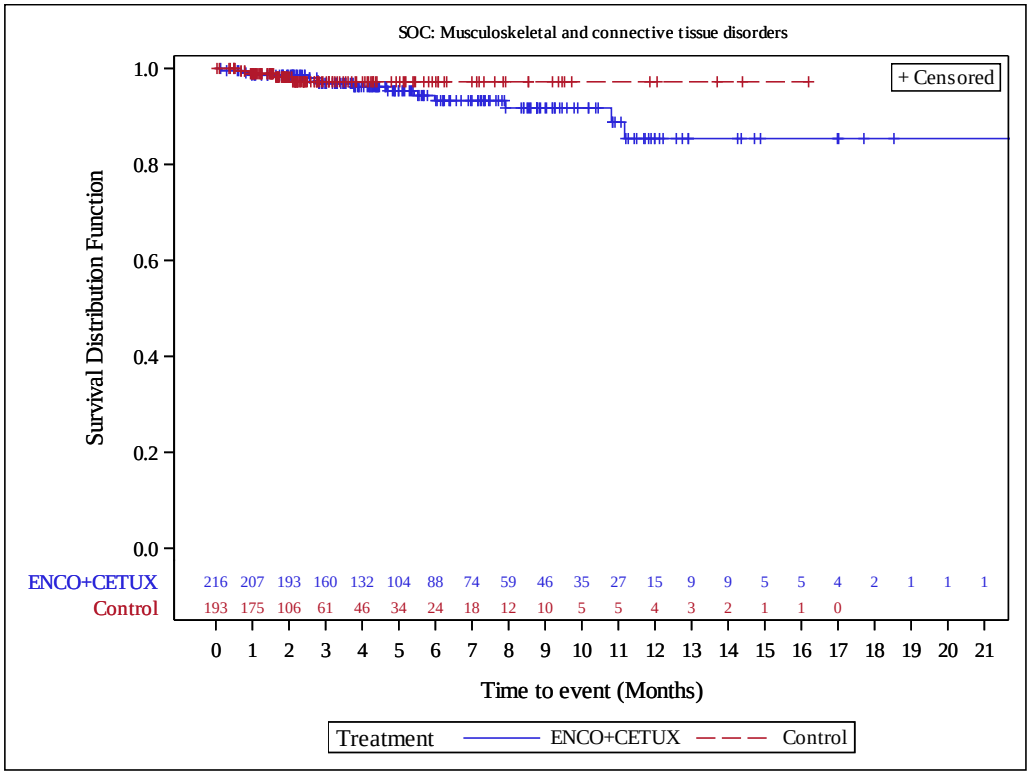
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



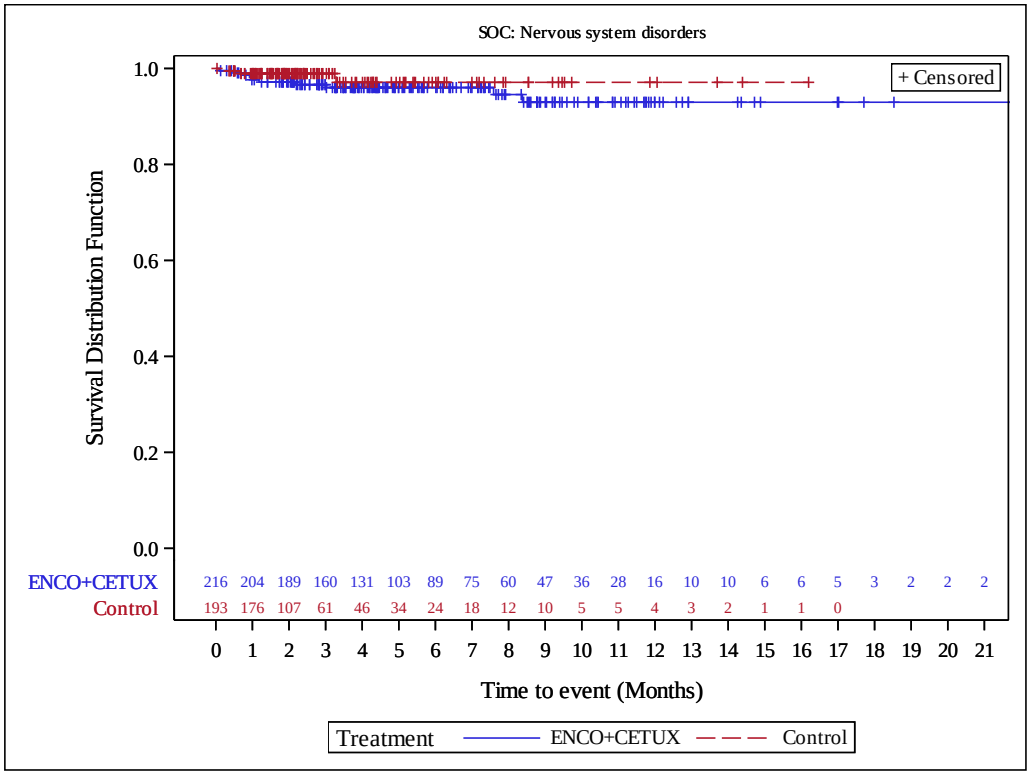
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



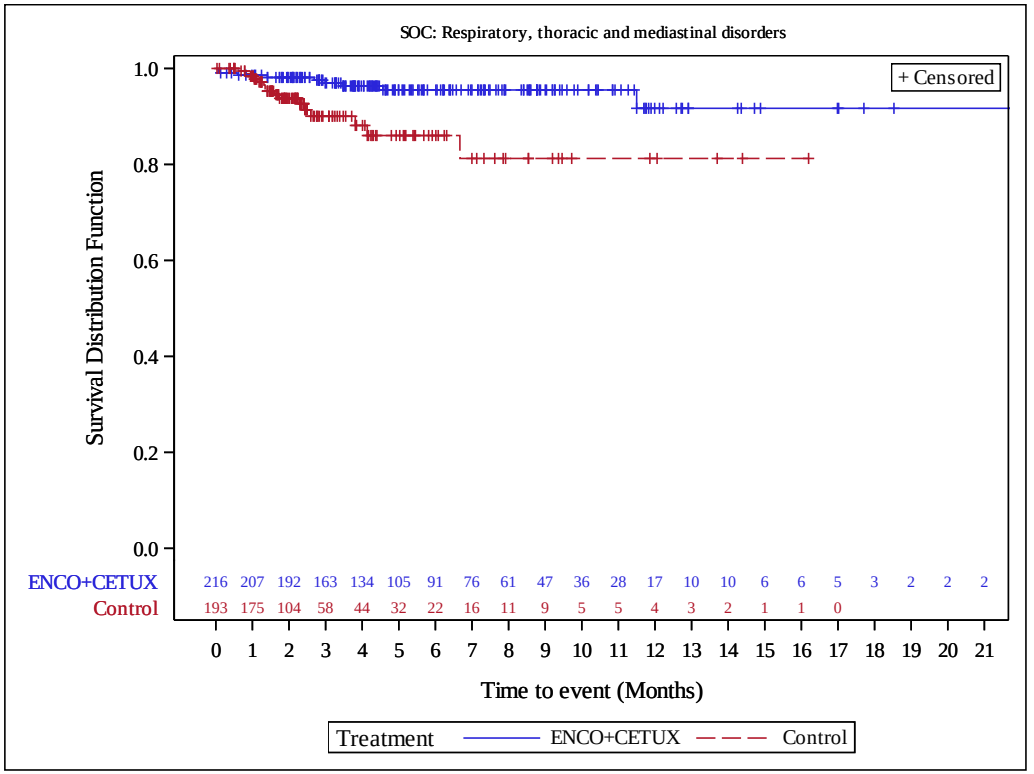
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



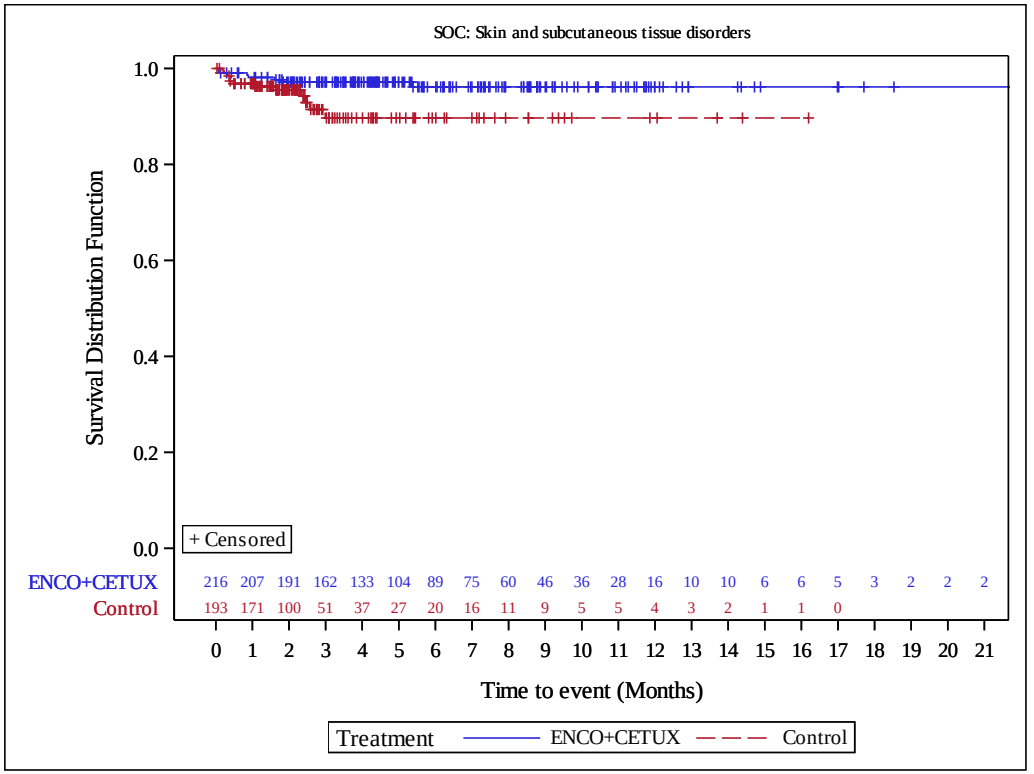
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



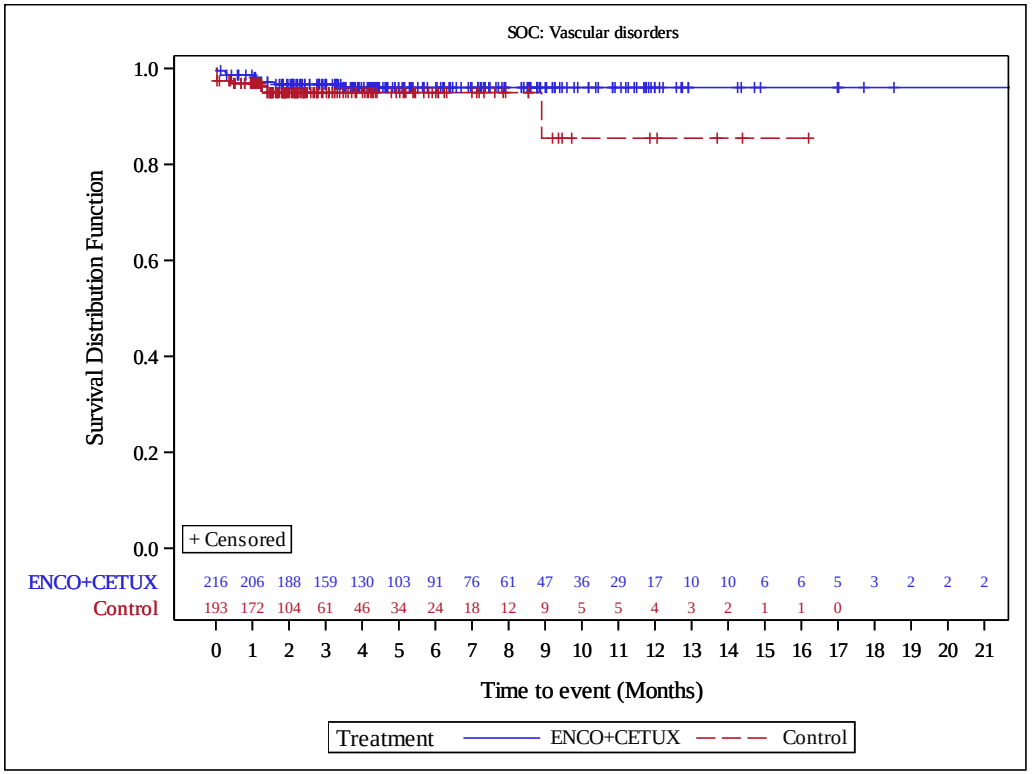
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Incidence n/N (%)	36/216 (16.7)	30/193 (15.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.76 (0.46, 1.25)	
	log-rank p-Value	0.2754	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia	Incidence n/N (%)	30/216 (13.9)	23/193 (11.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.83 (0.47, 1.44)	
	log-rank p-Value	0.5042	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	Incidence n/N (%)	1/216 (0.5)		16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.04 (0.00, 0.29)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Cardiac disorders	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.02 (0.42, 2.45)	
	log-rank p-Value	0.9672	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Eye disorders	Incidence n/N (%)	42/216 (19.4)	9/193 (4.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.6, NE)	NE (11.6, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.86 (1.38, 5.95)	
	log-rank p-Value	0.0033	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Eye disorders - PT: Dry eye	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.55 (0.41, 5.88)	
	log-rank p-Value	0.5182	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Eye disorders - PT: Vision blurred	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)		1/193 (0.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.6, NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		6.74 (0.85, 53.38)	
	log-rank p-Value		0.0372	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders	Incidence n/N (%)	134/216 (62.0)	108/193 (56.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	1.9 (1.1, 3.6)	1.0 (0.6, 2.7)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.90 (0.70, 1.16)	
	log-rank p-Value	0.4363	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal distension	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)	7/193 (3.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.14 (0.46, 2.84)	
	log-rank p-Value	0.7728	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain	Incidence n/N (%)	53/216 (24.5)	44/193 (22.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (11.5, NE)	7.4 (6.3, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.69 (0.46, 1.05)	
	log-rank p-Value	0.0810	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain upper	Incidence n/N (%)	20/216 (9.3)	14/193 (7.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.72 (0.35, 1.47)	
	log-rank p-Value	0.3698	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation	Incidence n/N (%)	39/216 (18.1)	37/193 (19.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	10.2 (10.2, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.67 (0.42, 1.06)	
	log-rank p-Value	0.0827	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Incidence n/N (%)	77/216 (35.6)		74/193 (38.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	11.4 (7.4, 18.8)		NE (5.8, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.62 (0.45, 0.86)	
	log-rank p-Value		0.0044	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	Incidence n/N (%)	81/216 (37.5)		81/193 (42.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	11.3 (6.5, NE)		5.1 (2.4, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.62 (0.45, 0.85)	
	log-rank p-Value		0.0030	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Stomatitis	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	41/193 (21.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (14.6, NE)	10.2 (7.3, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.19 (0.10, 0.36)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting	Incidence n/N (%)	56/216 (25.9)	55/193 (28.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (11.3, NE)	10.3 (10.3, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.62 (0.42, 0.91)	
	log-rank p-Value	0.0131	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions	Incidence n/N (%)	136/216 (63.0)		91/193 (47.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	1.8 (1.0, 3.2)		2.3 (1.4, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		1.19 (0.91, 1.56)	
	log-rank p-Value		0.2027	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	Incidence n/N (%)	44/216 (20.4)	43/193 (22.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (15.0, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.71 (0.46, 1.09)	
	log-rank p-Value	0.1162	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue	Incidence n/N (%)	63/216 (29.2)	45/193 (23.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.08 (0.73, 1.59)	
	log-rank p-Value	0.7013	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Malaise	Incidence n/N (%)	6/216 (2.8)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.42 (0.15, 1.18)	
	log-rank p-Value	0.0886	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Oedema peripheral	Incidence n/N (%)	23/216 (10.6)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.93 (0.46, 1.88)	
	log-rank p-Value	0.8445	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia	Incidence n/N (%)	37/216 (17.1)		27/193 (14.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (13.8, NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.89 (0.54, 1.49)	
	log-rank p-Value		0.6584	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Infections and infestations	Incidence n/N (%)	77/216 (35.6)		48/193 (24.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	9.1 (5.8, NE)		7.9 (4.1, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.89 (0.61, 1.28)	
	log-rank p-Value		0.5237	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Conjunctivitis	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.00 (0.54, 7.37)	
	log-rank p-Value	0.2872	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Nasopharyngitis	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.04 (0.57, 7.30)	
	log-rank p-Value	0.2656	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Paronychia	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	19/193 (9.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.27 (0.13, 0.57)	
	log-rank p-Value	0.0003	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Infections and infestations - PT: Urinary tract infection	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	4/193 (2.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.44 (0.45, 4.56)	
	log-rank p-Value	0.5329	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Incidence n/N (%)	35/216 (16.2)	23/193 (11.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	21.0 (21.0, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.96 (0.55, 1.65)	
	log-rank p-Value	0.8676	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction	Incidence n/N (%)	18/216 (8.3)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.18 (0.58, 2.42)	
	log-rank p-Value	0.6419	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Investigations	Incidence n/N (%)	46/216 (21.3)		29/193 (15.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	21.7 (21.7, NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		1.08 (0.67, 1.74)	
	log-rank p-Value		0.7572	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Alanine aminotransferase increased	Incidence n/N (%)	13/216 (6.0)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.94 (0.41, 2.17)	
	log-rank p-Value	0.8850	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased	Incidence n/N (%)	5/216 (2.3)	11/193 (5.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.33 (0.11, 0.96)	
	log-rank p-Value	0.0328	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Investigations - PT: Weight decreased	Incidence n/N (%)	23/216 (10.6)	12/193 (6.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.35 (0.66, 2.73)	
	log-rank p-Value	0.4073	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Incidence n/N (%)	83/216 (38.4)	69/193 (35.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (7.4, NE)	NE (3.4, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.87 (0.63, 1.20)	
	log-rank p-Value	0.3986	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Decreased appetite	Incidence n/N (%)	64/216 (29.6)	50/193 (25.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	15.0 (12.0, NE)	NE (6.7, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.87 (0.59, 1.26)	
	log-rank p-Value	0.4516	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	21/193 (10.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.34 (0.16, 0.71)	
	log-rank p-Value	0.0029	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypomagnesaemia	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.87 (0.45, 1.65)	
	log-rank p-Value	0.6606	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Incidence n/N (%)	109/216 (50.5)		41/193 (21.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	5.2 (3.9, 6.4)		NE (5.1, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		2.01 (1.39, 2.89)	
	log-rank p-Value		0.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia	Incidence n/N (%)	46/216 (21.3)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (13.5, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	9.67 (2.99, 31.29)	
	log-rank p-Value	<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain	Incidence n/N (%)	25/216 (11.6)	25/193 (13.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (8.8, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.45 (0.26, 0.81)	
	log-rank p-Value	0.0062	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Musculoskeletal pain	Incidence n/N (%)	29/216 (13.4)	5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	3.43 (1.32, 8.96)	
	log-rank p-Value	0.0075	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Myalgia	Incidence n/N (%)	32/216 (14.8)		4/193 (2.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		5.86 (2.05, 16.69)	
	log-rank p-Value		0.0002	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity	Incidence n/N (%)	25/216 (11.6)		2/193 (1.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (13.8, NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		6.99 (1.63, 29.88)	
	log-rank p-Value		0.0025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Incidence n/N (%)	56/216 (25.9)		3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		13.47 (4.21, 43.11)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - PT: Melanocytic naevus	Incidence n/N (%)	34/216 (15.7)	0/193 (0.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
	log-rank p-Value	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - PT: Skin papilloma	Incidence n/N (%)	14/216 (6.5)	0/193 (0.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
	log-rank p-Value	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders	Incidence n/N (%)	96/216 (44.4)		42/193 (21.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	10.3 (4.3, NE)		9.9 (7.7, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		1.96 (1.36, 2.83)	
	log-rank p-Value		0.0003	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dizziness	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)	16/193 (8.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	10.3 (10.0, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.61 (0.30, 1.25)	
	log-rank p-Value	0.1731	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dysgeusia	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.88 (0.34, 2.28)	
	log-rank p-Value	0.8011	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache	Incidence n/N (%)	43/216 (19.9)		5/193 (2.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		7.27 (2.87, 18.42)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Nervous system disorders - PT: Restless legs syndrome	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	1/193 (0.5)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	7.02 (0.89, 55.23)	
	log-rank p-Value	0.0315	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Psychiatric disorders	Incidence n/N (%)	38/216 (17.6)	17/193 (8.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (10.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.50 (0.84, 2.69)	
	log-rank p-Value	0.1714	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Psychiatric disorders - PT: Insomnia	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (10.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.24 (0.62, 2.49)	
	log-rank p-Value	0.5369	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Renal and urinary disorders	Incidence n/N (%)	34/216 (15.7)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.74 (0.91, 3.33)	
	log-rank p-Value	0.0903	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)		4/193 (2.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (12.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		2.24 (0.74, 6.80)	
	log-rank p-Value		0.1460	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Incidence n/N (%)	73/216 (33.8)		36/193 (18.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	14.3 (8.2, NE)		9.5 (6.3, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		1.28 (0.85, 1.92)	
	log-rank p-Value		0.2368	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough	Incidence n/N (%)	19/216 (8.8)	11/193 (5.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.86 (0.40, 1.84)	
	log-rank p-Value	0.6880	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Dysphonia	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.82 (0.79, 10.14)	
	log-rank p-Value	0.0970	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Dyspnoea	Incidence n/N (%)	26/216 (12.0)	14/193 (7.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (9.5, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.12 (0.57, 2.18)	
	log-rank p-Value	0.7441	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Epistaxis	Incidence n/N (%)	15/216 (6.9)	8/193 (4.1)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (14.3, NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.20 (0.50, 2.86)	
	log-rank p-Value	0.6872	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Incidence n/N (%)	157/216 (72.7)		129/193 (66.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	1.0 (0.7, 1.4)		0.5 (0.5, 0.7)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.83 (0.66, 1.06)	
	log-rank p-Value		0.1455	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Alopecia	Incidence n/N (%)	9/216 (4.2)		21/193 (10.9)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.20 (0.09, 0.44)	
	log-rank p-Value		<.0001	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dermatitis acneiform	Incidence n/N (%)	64/216 (29.6)		72/193 (37.3)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (13.0, NE)		NE (3.4, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		0.60 (0.42, 0.84)	
	log-rank p-Value		0.0030	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)		Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dry skin	Incidence n/N (%)	28/216 (13.0)		15/193 (7.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)		NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)		1.11 (0.58, 2.12)	
	log-rank p-Value		0.7449	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Erythema	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.38 (0.66, 8.62)	
	log-rank p-Value	0.1750	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Hyperkeratosis	Incidence n/N (%)	12/216 (5.6)	0/193 (0.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	NE	
	log-rank p-Value	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Incidence n/N (%)	10/216 (4.6)	15/193 (7.8)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.40 (0.17, 0.90)	
	log-rank p-Value	0.0233	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Pruritus	Incidence n/N (%)	24/216 (11.1)	10/193 (5.2)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (8.9, NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.52 (0.71, 3.23)	
	log-rank p-Value	0.2742	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Pruritus generalised	Incidence n/N (%)	11/216 (5.1)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.80 (0.77, 10.17)	
	log-rank p-Value	0.1025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Rash	Incidence n/N (%)	32/216 (14.8)	25/193 (13.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	17.8 (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.87 (0.51, 1.49)	
	log-rank p-Value	0.6191	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Rash maculo-papular	Incidence n/N (%)	19/216 (8.8)	11/193 (5.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	1.18 (0.55, 2.53)	
	log-rank p-Value	0.6651	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin fissures	Incidence n/N (%)	9/216 (4.2)	13/193 (6.7)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	0.28 (0.12, 0.69)	
	log-rank p-Value	0.0032	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin hyperpigmentation	Incidence n/N (%)	16/216 (7.4)	2/193 (1.0)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	5.59 (1.28, 24.43)	
	log-rank p-Value	0.0100	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin lesion	Incidence n/N (%)	17/216 (7.9)	3/193 (1.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	3.16 (0.91, 10.95)	
	log-rank p-Value	0.0560	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)

		ENCO+CETUX (N=216)	Control (N=193)
SOC: Vascular disorders	Incidence n/N (%)	22/216 (10.2)	7/193 (3.6)
	Median time to first event (95%-CI) (months)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Hazard Ratio (95%-CI)	2.27 (0.96, 5.37)	
	log-rank p-Value	0.0543	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	ECOG PS							0.9937
	0	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	12/ 95 (12.6)	NE (NE , NE)	0.04 (0.01, 0.36)	<.0001	
	1	0/105 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Prior Use of Irinotecan							0.9934
	Yes	1/109 (0.9)	NE (11.5, NE)	9/ 97 (9.3)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.0004	
	No	0/107 (0.0)	NE (NE , NE)	7/ 96 (7.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Cetuximab Source							0.9926
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	1/188 (0.5)	NE (NE , NE)	14/174 (8.0)	NE (NE , NE)	0.04 (0.01, 0.34)	<.0001	
	Region							1.0000
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	1/140 (0.7)	NE (NE , NE)	12/116 (10.3)	NE (NE , NE)	0.04 (0.00, 0.34)	<.0001	
	Rest of World	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Number of Prior Regimens							0.9922
	1	0/143 (0.0)	NE (NE , NE)	10/128 (7.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	2+	1/ 73 (1.4)	NE (11.5, NE)	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.0035	
	Race							0.9999
	Caucasian	0/181 (0.0)	NE (NE , NE)	13/148 (8.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 39 (5.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9910
	<65 years	1/134 (0.7)	NE (NE , NE)	9/127 (7.1)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.58)	0.0015	
	>=65 years	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	7/ 66 (10.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.9931
	Male	0/112 (0.0)	NE (NE , NE)	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	1/104 (1.0)	NE (11.5, NE)	9/111 (8.1)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.57)	0.0017	
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	1/114 (0.9)		8/104 (7.7)				
	>=3	0/102 (0.0)		8/ 89 (9.0)				
	Baseline CEA							0.9920
	>ULN	0/151 (0.0)	NE (NE , NE)	14/157 (8.9)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	2/ 36 (5.6)	NE (NE , NE)	0.12 (0.01, 1.55)	0.0634	
	Baseline CRP							0.9939
	>ULN	0/ 77 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 78 (3.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	1/137 (0.7)	NE (NE , NE)	13/111 (11.7)	NE (NE , NE)	0.04 (0.01, 0.32)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.9893
	Complete resection	0/122 (0.0)	NE (NE , NE)	11/108 (10.2)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No resection/Partial resection	1/ 94 (1.1)	NE (11.5, NE)	5/ 85 (5.9)	NE (NE , NE)	0.10 (0.01, 0.90)	0.0148	
	Side of tumor							0.9999
	Left	0/ 80 (0.0)	NE (NE , NE)	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Right	1/109 (0.9)	NE (NE , NE)	9/102 (8.8)	NE (NE , NE)	0.07 (0.01, 0.56)	0.0015	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (2.3, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	Liver metastases 1							0.9927
	Yes	0/131 (0.0)	NE (NE , NE)	10/114 (8.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	6/ 79 (7.6)	NE (NE , NE)	0.10 (0.01, 0.84)	0.0112	
	Liver metastases 2							1.0000
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	6/ 79 (7.6)	NE (NE , NE)	0.10 (0.01, 0.84)	0.0112	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	0/121 (0.0)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders	ECOG PS							0.8701
	0	27/111 (24.3)	15.6 (11.4, NE)	5/ 95 (5.3)	NE (6.5, NE)	2.57 (0.97, 6.82)	0.0507	
	1	15/105 (14.3)	NE (NE , NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	3.15 (1.04, 9.53)	0.0327	
	Prior Use of Irinotecan							0.4237
	Yes	21/109 (19.3)	NE (11.4, NE)	6/ 97 (6.2)	11.6 (6.5, 11.6)	2.12 (0.84, 5.35)	0.1054	
	No	21/107 (19.6)	NE (15.6, NE)	3/ 96 (3.1)	NE (NE , NE)	4.31 (1.27, 14.65)	0.0112	
	Cetuximab Source							0.4736
	US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	1.57 (0.16, 15.62)	0.6978	
	EU-approved	39/188 (20.7)	15.6 (15.6, NE)	8/174 (4.6)	NE (11.6, NE)	3.08 (1.42, 6.67)	0.0028	
	Region							0.7374
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	1.64 (0.17, 15.64)	0.6659	
	Europe	31/140 (22.1)	15.6 (11.4, NE)	7/116 (6.0)	11.6 (11.6, NE)	2.54 (1.10, 5.86)	0.0239	
	Rest of World	7/ 47 (14.9)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (5.9, NE)	5.85 (0.71, 48.34)	0.0644	
	Number of Prior Regimens							0.2434
	1	31/143 (21.7)	NE (15.6, NE)	5/128 (3.9)	NE (NE , NE)	4.13 (1.59, 10.73)	0.0016	
	2+	11/ 73 (15.1)	NE (11.4, NE)	4/ 65 (6.2)	11.6 (5.9, 11.6)	1.34 (0.41, 4.39)	0.6299	
	Race							0.3312
	Caucasian	38/181 (21.0)	NE (15.6, NE)	7/148 (4.7)	NE (NE , NE)	3.33 (1.47, 7.54)	0.0022	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (5.9, NE)	0.40 (0.02, 6.80)	0.5096	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.5276
	<65 years	25/134 (18.7)	NE (11.4, NE)	5/127 (3.9)	NE (NE , NE)	3.30 (1.25, 8.73)	0.0112	
	>=65 years	17/ 82 (20.7)	15.6 (10.6, NE)	4/ 66 (6.1)	11.6 (NE , NE)	2.17 (0.71, 6.67)	0.1671	
	Gender							0.2722
	Male	18/112 (16.1)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (6.5, NE)	1.84 (0.67, 5.05)	0.2334	
	Female	24/104 (23.1)	15.6 (11.4, NE)	4/111 (3.6)	NE (11.6, NE)	4.29 (1.47, 12.57)	0.0040	
	Number of organs involved at baseline							0.5784
	<=2	22/114 (19.3)	NE (15.6, NE)	5/104 (4.8)	NE (NE , NE)	2.45 (0.90, 6.63)	0.0703	
	>=3	20/102 (19.6)	NE (NE , NE)	4/ 89 (4.5)	11.6 (NE , NE)	3.48 (1.18, 10.25)	0.0162	
	Baseline CEA							0.0856
	>ULN	25/151 (16.6)	NE (NE , NE)	4/157 (2.5)	NE (11.6, NE)	4.62 (1.58, 13.46)	0.0022	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	15.6 (11.4, NE)	5/ 36 (13.9)	NE (5.9, NE)	1.31 (0.48, 3.62)	0.5971	
	Baseline CRP							0.1602
	>ULN	12/ 77 (15.6)	NE (6.7, NE)	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	10.49 (1.36, 80.91)	0.0051	
	<=ULN	29/137 (21.2)	NE (15.6, NE)	7/111 (6.3)	NE (11.6, NE)	2.09 (0.90, 4.86)	0.0813	
	Removal status of primary tumor							0.2041
	Complete resection	24/122 (19.7)	NE (NE , NE)	7/108 (6.5)	NE (11.6, NE)	2.06 (0.87, 4.87)	0.0938	
	No resection/Partial resection	18/ 94 (19.1)	15.6 (11.4, 15.6)	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	5.60 (1.28, 24.51)	0.0103	
	Side of tumor							0.9901
	Left	13/ 80 (16.3)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (6.5, NE)	2.34 (0.65, 8.41)	0.1803	
	Right	24/109 (22.0)	NE (11.4, NE)	6/102 (5.9)	NE (11.6, NE)	2.70 (1.09, 6.71)	0.0262	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (2.2, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders	Liver metastases 1							0.4971
	Yes	25/131 (19.1)	NE (NE , NE)	4/114 (3.5)	NE (6.5, NE)	4.34 (1.50, 12.60)	0.0033	
	No	17/ 85 (20.0)	15.6 (11.4, NE)	5/ 79 (6.3)	NE (11.6, NE)	1.86 (0.67, 5.13)	0.2244	
	Liver metastases 2							0.8959
	No	17/ 85 (20.0)	15.6 (11.4, NE)	5/ 79 (6.3)	NE (11.6, NE)	1.86 (0.67, 5.13)	0.2244	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	21/121 (17.4)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (6.5, NE)	3.59 (1.22, 10.62)	0.0137	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.5, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders - PT: Vision blurred	ECOG PS							
	0	6/111 (5.4)		0/ 95 (0.0)				
	1	4/105 (3.8)		1/ 98 (1.0)				
	Prior Use of Irinotecan							
	Yes	7/109 (6.4)		1/ 97 (1.0)				
	No	3/107 (2.8)		0/ 96 (0.0)				
	Cetuximab Source							
	US-licensed	3/ 28 (10.7)		0/ 19 (0.0)				
	EU-approved	7/188 (3.7)		1/174 (0.6)				
	Region							
	North America	3/ 29 (10.3)		0/ 19 (0.0)				
	Europe	7/140 (5.0)		1/116 (0.9)				
	Rest of World	0/ 47 (0.0)		0/ 58 (0.0)				
	Number of Prior Regimens							
	1	8/143 (5.6)		1/128 (0.8)				
	2+	2/ 73 (2.7)		0/ 65 (0.0)				
	Race							0.9996
	Caucasian	10/181 (5.5)	NE (15.6, NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	6.36 (0.80, 50.31)	0.0450	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							
	<65 years	6/134 (4.5)		1/127 (0.8)				
	>=65 years	4/ 82 (4.9)		0/ 66 (0.0)				
	Gender							
	Male	4/112 (3.6)		1/ 82 (1.2)				
	Female	6/104 (5.8)		0/111 (0.0)				
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	5/114 (4.4)		1/104 (1.0)				
	>=3	5/102 (4.9)		0/ 89 (0.0)				
	Baseline CEA							
	>ULN	7/151 (4.6)		0/157 (0.0)				
	<=ULN	3/ 65 (4.6)		1/ 36 (2.8)				
	Baseline CRP							
	>ULN	4/ 77 (5.2)		1/ 78 (1.3)				
	<=ULN	5/137 (3.6)		0/111 (0.0)				
	Removal status of primary tumor							
	Complete resection	4/122 (3.3)		1/108 (0.9)				
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)		0/ 85 (0.0)				
	Side of tumor							
	Left	3/ 80 (3.8)		1/ 62 (1.6)				
	Right	4/109 (3.7)		0/102 (0.0)				
	Both	1/ 11 (9.1)		0/ 19 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Eye disorders - PT: Vision blurred	Liver metastases 1							
	Yes	8/131 (6.1)		1/114 (0.9)				
	No	2/ 85 (2.4)		0/ 79 (0.0)				
	Liver metastases 2							
	No	2/ 85 (2.4)		0/ 79 (0.0)				
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	7/121 (5.8)		1/111 (0.9)				
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)		0/ 2 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	ECOG PS							0.5215
	0	40/111 (36.0)	14.6 (8.0, 18.8)	37/ 95 (38.9)	NE (1.9, NE)	0.55 (0.35, 0.88)	0.0124	
	1	37/105 (35.2)	10.3 (5.7, NE)	37/ 98 (37.8)	NE (2.9, NE)	0.69 (0.43, 1.10)	0.1160	
	Prior Use of Irinotecan							0.2318
	Yes	37/109 (33.9)	NE (6.4, NE)	32/ 97 (33.0)	NE (NE , NE)	0.79 (0.49, 1.28)	0.3508	
	No	40/107 (37.4)	11.4 (7.4, 18.8)	42/ 96 (43.8)	5.8 (1.2, NE)	0.48 (0.31, 0.77)	0.0015	
	Cetuximab Source							0.6587
	US-licensed	6/ 28 (21.4)	NE (NE , NE)	6/ 19 (31.6)	NE (0.5, NE)	0.63 (0.20, 1.96)	0.4164	
	EU-approved	71/188 (37.8)	10.3 (6.4, 18.8)	68/174 (39.1)	NE (2.9, NE)	0.63 (0.45, 0.89)	0.0086	
	Region							0.5723
	North America	7/ 29 (24.1)	NE (6.0, NE)	6/ 19 (31.6)	NE (0.5, NE)	0.64 (0.21, 1.94)	0.4173	
	Europe	52/140 (37.1)	11.4 (7.4, 18.8)	51/116 (44.0)	5.8 (1.7, NE)	0.57 (0.38, 0.85)	0.0051	
	Rest of World	18/ 47 (38.3)	10.3 (4.4, NE)	17/ 58 (29.3)	NE (NE , NE)	0.81 (0.41, 1.61)	0.5503	
	Number of Prior Regimens							0.3356
	1	49/143 (34.3)	14.6 (7.4, 18.8)	51/128 (39.8)	NE (1.9, NE)	0.56 (0.37, 0.84)	0.0044	
	2+	28/ 73 (38.4)	8.8 (4.7, NE)	23/ 65 (35.4)	NE (2.9, NE)	0.78 (0.44, 1.36)	0.3853	
	Race							0.6179
	Caucasian	67/181 (37.0)	11.4 (6.4, 18.8)	58/148 (39.2)	NE (2.9, NE)	0.63 (0.44, 0.91)	0.0124	
	Non-Caucasian	8/ 28 (28.6)	10.3 (3.8, NE)	14/ 39 (35.9)	NE (0.6, NE)	0.59 (0.24, 1.43)	0.2375	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.7336
	<65 years	45/134 (33.6)	NE (10.3, NE)	49/127 (38.6)	NE (2.9, NE)	0.64 (0.42, 0.97)	0.0335	
	>=65 years	32/ 82 (39.0)	8.8 (6.4, 18.8)	25/ 66 (37.9)	NE (1.5, NE)	0.61 (0.35, 1.05)	0.0718	
	Gender							0.4045
	Male	36/112 (32.1)	14.6 (7.4, NE)	33/ 82 (40.2)	NE (1.7, NE)	0.51 (0.31, 0.84)	0.0067	
	Female	41/104 (39.4)	11.4 (5.6, 18.8)	41/111 (36.9)	NE (2.9, NE)	0.74 (0.47, 1.15)	0.1775	
	Number of organs involved at baseline							0.3346
	<=2	40/114 (35.1)	14.6 (8.0, 18.8)	40/104 (38.5)	NE (1.8, NE)	0.52 (0.33, 0.83)	0.0056	
	>=3	37/102 (36.3)	11.4 (4.7, NE)	34/ 89 (38.2)	NE (2.1, NE)	0.74 (0.47, 1.19)	0.2194	
	Baseline CEA							0.7562
	>ULN	54/151 (35.8)	10.3 (7.4, NE)	60/157 (38.2)	NE (2.9, NE)	0.66 (0.45, 0.96)	0.0299	
	<=ULN	23/ 65 (35.4)	18.8 (6.0, 18.8)	14/ 36 (38.9)	NE (1.2, NE)	0.59 (0.30, 1.17)	0.1277	
	Baseline CRP							0.7932
	>ULN	19/ 77 (24.7)	NE (7.4, NE)	26/ 78 (33.3)	NE (2.1, NE)	0.56 (0.31, 1.01)	0.0524	
	<=ULN	57/137 (41.6)	11.4 (6.4, 18.8)	47/111 (42.3)	NE (1.5, NE)	0.62 (0.42, 0.93)	0.0189	
	Removal status of primary tumor							0.7847
	Complete resection	47/122 (38.5)	11.4 (5.7, NE)	43/108 (39.8)	NE (1.9, NE)	0.65 (0.42, 0.99)	0.0453	
	No resection/Partial resection	30/ 94 (31.9)	18.8 (6.4, 18.8)	31/ 85 (36.5)	NE (5.8, NE)	0.58 (0.35, 0.98)	0.0378	
	Side of tumor							0.8130
	Left	25/ 80 (31.3)	NE (7.4, NE)	23/ 62 (37.1)	NE (1.9, NE)	0.59 (0.33, 1.05)	0.0725	
	Right	44/109 (40.4)	8.8 (5.7, 14.6)	39/102 (38.2)	NE (2.1, NE)	0.71 (0.46, 1.11)	0.1385	
	Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.3, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.4, NE)	0.65 (0.19, 2.21)	0.4914	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Liver metastases 1							0.6126
	Yes	43/131 (32.8)	NE (8.0, NE)	43/114 (37.7)	5.8 (2.1, NE)	0.58 (0.38, 0.90)	0.0144	
	No	34/ 85 (40.0)	11.4 (6.0, 18.8)	31/ 79 (39.2)	NE (1.7, NE)	0.68 (0.41, 1.13)	0.1346	
	Liver metastases 2							0.0521
	No	34/ 85 (40.0)	11.4 (6.0, 18.8)	31/ 79 (39.2)	NE (1.7, NE)	0.68 (0.41, 1.13)	0.1346	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	41/121 (33.9)	NE (8.0, NE)	40/111 (36.0)	5.8 (5.8, NE)	0.63 (0.40, 1.00)	0.0470	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (0.0, NE)	2/ 2 (100.0)	0.2 (0.1, 0.3)	0.11 (0.01, 1.21)	0.0289	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	ECOG PS							0.8932
	0	40/111 (36.0)	NE (6.5, NE)	35/ 95 (36.8)	5.1 (2.4, NE)	0.68 (0.42, 1.10)	0.1131	
	1	41/105 (39.0)	9.4 (4.7, NE)	46/ 98 (46.9)	4.3 (1.1, NE)	0.58 (0.38, 0.89)	0.0126	
	Prior Use of Irinotecan							0.5624
	Yes	37/109 (33.9)	NE (NE , NE)	41/ 97 (42.3)	5.1 (1.1, NE)	0.61 (0.39, 0.96)	0.0310	
	No	44/107 (41.1)	10.3 (5.7, NE)	40/ 96 (41.7)	NE (1.9, NE)	0.65 (0.41, 1.02)	0.0550	
	Cetuximab Source							0.5225
	US-licensed	10/ 28 (35.7)	NE (1.9, NE)	7/ 19 (36.8)	NE (1.0, NE)	0.75 (0.28, 2.01)	0.5639	
	EU-approved	71/188 (37.8)	11.3 (6.5, NE)	74/174 (42.5)	5.1 (2.4, NE)	0.60 (0.42, 0.84)	0.0028	
	Region							0.8669
	North America	10/ 29 (34.5)	NE (2.8, NE)	7/ 19 (36.8)	NE (1.0, NE)	0.71 (0.27, 1.92)	0.5052	
	Europe	52/140 (37.1)	11.4 (6.2, NE)	50/116 (43.1)	4.7 (2.2, NE)	0.59 (0.40, 0.89)	0.0106	
	Rest of World	19/ 47 (40.4)	9.4 (4.4, NE)	24/ 58 (41.4)	NE (0.3, NE)	0.65 (0.34, 1.24)	0.1854	
	Number of Prior Regimens							0.2688
	1	51/143 (35.7)	11.4 (6.2, NE)	56/128 (43.8)	4.7 (2.2, NE)	0.52 (0.35, 0.78)	0.0012	
	2+	30/ 73 (41.1)	11.3 (2.9, NE)	25/ 65 (38.5)	NE (1.4, NE)	0.87 (0.51, 1.51)	0.6174	
	Race							0.5715
	Caucasian	69/181 (38.1)	11.3 (6.1, NE)	61/148 (41.2)	5.1 (2.4, NE)	0.66 (0.46, 0.94)	0.0210	
	Non-Caucasian	11/ 28 (39.3)	10.3 (2.6, NE)	17/ 39 (43.6)	NE (0.2, NE)	0.60 (0.27, 1.35)	0.2188	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.6352
	<65 years	49/134 (36.6)	11.4 (6.2, NE)	55/127 (43.3)	4.7 (1.4, NE)	0.59 (0.39, 0.88)	0.0084	
	>=65 years	32/ 82 (39.0)	11.3 (5.7, NE)	26/ 66 (39.4)	5.6 (1.6, NE)	0.69 (0.40, 1.19)	0.1729	
	Gender							0.9013
	Male	34/112 (30.4)	NE (9.4, NE)	28/ 82 (34.1)	NE (4.7, NE)	0.60 (0.36, 1.02)	0.0576	
	Female	47/104 (45.2)	6.5 (3.3, NE)	53/111 (47.7)	4.3 (1.1, NE)	0.67 (0.45, 1.01)	0.0518	
	Number of organs involved at baseline							0.4548
	<=2	44/114 (38.6)	11.4 (6.5, NE)	46/104 (44.2)	5.6 (1.1, NE)	0.57 (0.37, 0.88)	0.0108	
	>=3	37/102 (36.3)	11.3 (5.7, NE)	35/ 89 (39.3)	4.7 (2.4, NE)	0.68 (0.42, 1.10)	0.1098	
	Baseline CEA							0.4354
	>ULN	59/151 (39.1)	10.3 (6.2, NE)	64/157 (40.8)	5.1 (4.3, NE)	0.65 (0.45, 0.94)	0.0216	
	<=ULN	22/ 65 (33.8)	NE (6.1, NE)	17/ 36 (47.2)	4.7 (1.1, NE)	0.54 (0.29, 1.04)	0.0571	
	Baseline CRP							0.3258
	>ULN	24/ 77 (31.2)	9.4 (5.4, 9.4)	26/ 78 (33.3)	NE (4.3, NE)	0.71 (0.40, 1.24)	0.2338	
	<=ULN	56/137 (40.9)	11.4 (6.2, NE)	53/111 (47.7)	4.7 (0.7, NE)	0.57 (0.39, 0.86)	0.0053	
	Removal status of primary tumor							0.7933
	Complete resection	52/122 (42.6)	10.3 (5.6, NE)	51/108 (47.2)	5.1 (0.9, NE)	0.59 (0.39, 0.88)	0.0097	
	No resection/Partial resection	29/ 94 (30.9)	NE (9.4, NE)	30/ 85 (35.3)	NE (4.3, NE)	0.66 (0.39, 1.11)	0.1132	
	Side of tumor							0.7130
	Left	27/ 80 (33.8)	NE (6.2, NE)	26/ 62 (41.9)	NE (1.0, NE)	0.60 (0.34, 1.04)	0.0629	
	Right	45/109 (41.3)	10.3 (5.6, NE)	42/102 (41.2)	5.1 (2.4, NE)	0.69 (0.45, 1.08)	0.0996	
	Both	5/ 11 (45.5)	NE (0.1, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.1, NE)	1.01 (0.33, 3.13)	0.9982	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	Liver metastases 1							0.0549
	Yes	51/131 (38.9)	NE (4.7, NE)	41/114 (36.0)	NE (4.3, NE)	0.83 (0.54, 1.26)	0.3839	
	No	30/ 85 (35.3)	11.4 (9.4, NE)	40/ 79 (50.6)	4.7 (1.0, NE)	0.41 (0.24, 0.68)	0.0003	
	Liver metastases 2							0.1823
	No	30/ 85 (35.3)	11.4 (9.4, NE)	40/ 79 (50.6)	4.7 (1.0, NE)	0.41 (0.24, 0.68)	0.0003	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	45/121 (37.2)	NE (5.4, NE)	39/111 (35.1)	NE (4.3, NE)	0.80 (0.52, 1.25)	0.3358	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	5/ 8 (62.5)	2.6 (0.0, NE)	1/ 2 (50.0)	NE (0.3, NE)	0.83 (0.09, 7.47)	0.8644	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Stomatitis	ECOG PS							0.8006
	0	7/111 (6.3)	NE (14.6, NE)	21/ 95 (22.1)	10.2 (10.2, NE)	0.16 (0.06, 0.40)	<.0001	
	1	6/105 (5.7)	NE (NE , NE)	20/ 98 (20.4)	NE (7.0, NE)	0.21 (0.08, 0.54)	0.0003	
	Prior Use of Irinotecan							0.4282
	Yes	8/109 (7.3)	NE (NE , NE)	21/ 97 (21.6)	NE (7.0, NE)	0.25 (0.11, 0.56)	0.0004	
	No	5/107 (4.7)	NE (14.6, NE)	20/ 96 (20.8)	10.2 (10.2, NE)	0.14 (0.05, 0.40)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.9843
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	13/188 (6.9)	NE (14.6, NE)	39/174 (22.4)	10.2 (7.3, NE)	0.20 (0.11, 0.39)	<.0001	
	Region							0.9856
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (7.2, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.0818	
	Europe	8/140 (5.7)	NE (14.6, NE)	22/116 (19.0)	NE (7.0, NE)	0.19 (0.08, 0.46)	<.0001	
	Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	17/ 58 (29.3)	10.2 (7.3, NE)	0.20 (0.07, 0.63)	0.0023	
	Number of Prior Regimens							0.9800
	1	10/143 (7.0)	NE (14.6, NE)	31/128 (24.2)	10.2 (7.0, NE)	0.20 (0.09, 0.41)	<.0001	
	2+	3/ 73 (4.1)	NE (NE , NE)	10/ 65 (15.4)	NE (7.3, NE)	0.17 (0.04, 0.64)	0.0038	
	Race							0.4882
	Caucasian	11/181 (6.1)	NE (14.6, NE)	27/148 (18.2)	NE (NE , NE)	0.23 (0.11, 0.48)	<.0001	
	Non-Caucasian	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	14/ 39 (35.9)	7.3 (2.6, 10.2)	0.13 (0.03, 0.57)	0.0020	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.4183
	<65 years	10/134 (7.5)	NE (NE , NE)	29/127 (22.8)	10.2 (7.3, NE)	0.23 (0.11, 0.47)	<.0001	
	>=65 years	3/ 82 (3.7)	NE (14.6, NE)	12/ 66 (18.2)	NE (7.0, NE)	0.10 (0.02, 0.44)	0.0003	
	Gender							0.7979
	Male	5/112 (4.5)	NE (14.6, NE)	12/ 82 (14.6)	NE (NE , NE)	0.21 (0.07, 0.61)	0.0018	
	Female	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)	29/111 (26.1)	7.3 (7.0, NE)	0.20 (0.09, 0.44)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.5680
	<=2	7/114 (6.1)	NE (14.6, NE)	24/104 (23.1)	10.2 (7.0, NE)	0.14 (0.06, 0.35)	<.0001	
	>=3	6/102 (5.9)	NE (NE , NE)	17/ 89 (19.1)	NE (NE , NE)	0.26 (0.10, 0.66)	0.0022	
	Baseline CEA							0.1188
	>ULN	11/151 (7.3)	NE (14.6, NE)	31/157 (19.7)	NE (7.0, NE)	0.27 (0.13, 0.54)	<.0001	
	<=ULN	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	10/ 36 (27.8)	10.2 (7.3, 10.2)	0.06 (0.01, 0.30)	<.0001	
	Baseline CRP							0.3023
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	13/ 78 (16.7)	NE (7.0, NE)	0.31 (0.11, 0.89)	0.0210	
	<=ULN	8/137 (5.8)	NE (14.6, NE)	26/111 (23.4)	10.2 (7.3, NE)	0.16 (0.07, 0.36)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.6715
	Complete resection	7/122 (5.7)	NE (14.6, NE)	24/108 (22.2)	10.2 (7.0, NE)	0.16 (0.07, 0.39)	<.0001	
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)	17/ 85 (20.0)	NE (7.3, NE)	0.24 (0.09, 0.61)	0.0014	
	Side of tumor							0.9570
	Left	5/ 80 (6.3)	NE (NE , NE)	12/ 62 (19.4)	NE (NE , NE)	0.25 (0.09, 0.72)	0.0056	
	Right	6/109 (5.5)	NE (14.6, NE)	20/102 (19.6)	10.2 (7.0, NE)	0.14 (0.05, 0.40)	<.0001	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	8/ 19 (42.1)	NE (0.8, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Stomatitis	Liver metastases 1							0.8293
	Yes	8/131 (6.1)	NE (NE , NE)	23/114 (20.2)	NE (NE , NE)	0.23 (0.10, 0.53)	0.0002	
	No	5/ 85 (5.9)	NE (14.6, NE)	18/ 79 (22.8)	10.2 (7.3, NE)	0.15 (0.05, 0.42)	<.0001	
	Liver metastases 2							0.9634
	No	5/ 85 (5.9)	NE (14.6, NE)	18/ 79 (22.8)	10.2 (7.3, NE)	0.15 (0.05, 0.42)	<.0001	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	8/121 (6.6)	NE (NE , NE)	23/111 (20.7)	NE (NE , NE)	0.24 (0.11, 0.55)	0.0003	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting	ECOG PS							0.5708
	0	25/111 (22.5)	NE (11.4, NE)	24/ 95 (25.3)	10.3 (10.3, NE)	0.51 (0.28, 0.93)	0.0245	
	1	31/105 (29.5)	NE (7.8, NE)	31/ 98 (31.6)	NE (5.6, NE)	0.71 (0.43, 1.18)	0.1840	
	Prior Use of Irinotecan							0.3349
	Yes	26/109 (23.9)	NE (NE , NE)	31/ 97 (32.0)	NE (5.6, NE)	0.58 (0.34, 0.98)	0.0382	
	No	30/107 (28.0)	NE (10.3, NE)	24/ 96 (25.0)	10.3 (10.3, NE)	0.68 (0.39, 1.19)	0.1705	
	Cetuximab Source							0.4143
	US-licensed	8/ 28 (28.6)	NE (5.8, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.9, NE)	0.98 (0.32, 3.06)	0.9743	
	EU-approved	48/188 (25.5)	NE (11.3, NE)	50/174 (28.7)	10.3 (10.3, NE)	0.58 (0.38, 0.87)	0.0085	
	Region							0.6531
	North America	8/ 29 (27.6)	NE (5.8, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (1.9, NE)	0.94 (0.30, 2.93)	0.9162	
	Europe	39/140 (27.9)	NE (11.3, NE)	36/116 (31.0)	10.3 (5.6, NE)	0.59 (0.37, 0.95)	0.0267	
	Rest of World	9/ 47 (19.1)	NE (10.3, NE)	14/ 58 (24.1)	NE (NE , NE)	0.54 (0.22, 1.28)	0.1531	
	Number of Prior Regimens							0.9278
	1	38/143 (26.6)	NE (11.4, NE)	38/128 (29.7)	10.3 (5.6, NE)	0.60 (0.38, 0.95)	0.0290	
	2+	18/ 73 (24.7)	NE (11.3, NE)	17/ 65 (26.2)	NE (NE , NE)	0.67 (0.34, 1.33)	0.2423	
	Race							0.5567
	Caucasian	49/181 (27.1)	NE (11.3, NE)	43/148 (29.1)	10.3 (10.3, NE)	0.64 (0.42, 0.98)	0.0378	
	Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	10.3 (10.3, NE)	12/ 39 (30.8)	NE (1.8, NE)	0.52 (0.19, 1.41)	0.1865	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9867
	<65 years	32/134 (23.9)	NE (10.3, NE)	34/127 (26.8)	10.3 (10.3, NE)	0.60 (0.37, 1.00)	0.0454	
	>=65 years	24/ 82 (29.3)	NE (11.3, NE)	21/ 66 (31.8)	NE (2.7, NE)	0.63 (0.34, 1.15)	0.1286	
	Gender							0.3272
	Male	19/112 (17.0)	NE (11.4, NE)	19/ 82 (23.2)	NE (NE , NE)	0.49 (0.25, 0.96)	0.0330	
	Female	37/104 (35.6)	NE (6.2, NE)	36/111 (32.4)	10.3 (5.6, NE)	0.75 (0.46, 1.20)	0.2182	
	Number of organs involved at baseline							0.2384
	<=2	30/114 (26.3)	NE (11.4, NE)	33/104 (31.7)	10.3 (5.6, NE)	0.54 (0.32, 0.90)	0.0169	
	>=3	26/102 (25.5)	11.3 (7.8, NE)	22/ 89 (24.7)	NE (NE , NE)	0.75 (0.42, 1.34)	0.3304	
	Baseline CEA							0.9251
	>ULN	39/151 (25.8)	NE (10.3, NE)	45/157 (28.7)	10.3 (5.6, NE)	0.63 (0.41, 0.98)	0.0391	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	NE (7.8, NE)	10/ 36 (27.8)	NE (2.7, NE)	0.66 (0.30, 1.46)	0.2996	
	Baseline CRP							0.6065
	>ULN	16/ 77 (20.8)	NE (7.4, NE)	23/ 78 (29.5)	NE (2.9, NE)	0.54 (0.28, 1.02)	0.0547	
	<=ULN	39/137 (28.5)	NE (11.3, NE)	30/111 (27.0)	10.3 (10.3, NE)	0.68 (0.41, 1.11)	0.1202	
	Removal status of primary tumor							0.9002
	Complete resection	34/122 (27.9)	NE (11.3, NE)	31/108 (28.7)	NE (5.6, NE)	0.63 (0.38, 1.04)	0.0693	
	No resection/Partial resection	22/ 94 (23.4)	NE (NE , NE)	24/ 85 (28.2)	10.3 (NE , NE)	0.60 (0.33, 1.09)	0.0900	
	Side of tumor							0.7726
	Left	19/ 80 (23.8)	NE (NE , NE)	13/ 62 (21.0)	NE (NE , NE)	0.84 (0.41, 1.73)	0.6402	
	Right	30/109 (27.5)	NE (11.3, NE)	29/102 (28.4)	10.3 (5.6, NE)	0.65 (0.38, 1.11)	0.1103	
	Both	4/ 11 (36.4)	8.3 (0.5, NE)	9/ 19 (47.4)	1.8 (0.8, NE)	0.40 (0.11, 1.49)	0.1549	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting	Liver metastases 1							0.7534
	Yes	31/131 (23.7)	NE (7.8, NE)	31/114 (27.2)	NE (2.9, NE)	0.55 (0.33, 0.93)	0.0230	
	No	25/ 85 (29.4)	NE (11.3, NE)	24/ 79 (30.4)	10.3 (10.3, NE)	0.70 (0.39, 1.24)	0.2175	
	Liver metastases 2							0.9294
	No	25/ 85 (29.4)	NE (11.3, NE)	24/ 79 (30.4)	10.3 (10.3, NE)	0.70 (0.39, 1.24)	0.2175	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	28/121 (23.1)	NE (7.8, NE)	30/111 (27.0)	NE (2.9, NE)	0.54 (0.31, 0.93)	0.0230	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.5, NE)	1/ 2 (50.0)	NE (0.1, NE)	0.61 (0.06, 6.10)	0.6737	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Infections and infestations - PT: Paronychia	ECOG PS							0.1503
	0	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	12/ 95 (12.6)	NE (7.5, NE)	0.20 (0.07, 0.58)	0.0012	
	1	7/105 (6.7)	NE (NE , NE)	7/ 98 (7.1)	NE (5.5, NE)	0.39 (0.14, 1.14)	0.0761	
	Prior Use of Irinotecan							0.3862
	Yes	5/109 (4.6)	NE (NE , NE)	11/ 97 (11.3)	NE (7.5, NE)	0.21 (0.07, 0.63)	0.0024	
	No	7/107 (6.5)	NE (NE , NE)	8/ 96 (8.3)	NE (5.5, NE)	0.33 (0.12, 0.95)	0.0328	
	Cetuximab Source							0.9996
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	12/188 (6.4)	NE (NE , NE)	19/174 (10.9)	NE (NE , NE)	0.28 (0.13, 0.60)	0.0005	
	Region							0.8432
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	8/140 (5.7)	NE (NE , NE)	10/116 (8.6)	NE (NE , NE)	0.35 (0.13, 0.90)	0.0236	
	Rest of World	4/ 47 (8.5)	NE (NE , NE)	9/ 58 (15.5)	NE (3.5, NE)	0.23 (0.07, 0.78)	0.0112	
	Number of Prior Regimens							0.5602
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	10/128 (7.8)	NE (NE , NE)	0.33 (0.13, 0.90)	0.0228	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	9/ 65 (13.8)	7.5 (5.5, NE)	0.19 (0.06, 0.60)	0.0022	
	Race							0.7668
	Caucasian	7/181 (3.9)	NE (NE , NE)	11/148 (7.4)	NE (NE , NE)	0.27 (0.10, 0.71)	0.0050	
	Non-Caucasian	3/ 28 (10.7)	NE (NE , NE)	7/ 39 (17.9)	NE (3.5, NE)	0.26 (0.06, 1.09)	0.0516	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.2044
	<65 years	8/134 (6.0)	NE (NE , NE)	17/127 (13.4)	NE (NE , NE)	0.24 (0.10, 0.56)	0.0005	
	>=65 years	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (7.5, NE)	0.51 (0.09, 2.81)	0.4323	
	Gender							0.2335
	Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	8/ 82 (9.8)	NE (NE , NE)	0.13 (0.03, 0.52)	0.0009	
	Female	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (7.5, NE)	0.39 (0.16, 0.97)	0.0363	
	Number of organs involved at baseline							0.4120
	<=2	7/114 (6.1)	NE (NE , NE)	7/104 (6.7)	NE (NE , NE)	0.42 (0.14, 1.25)	0.1102	
	>=3	5/102 (4.9)	NE (NE , NE)	12/ 89 (13.5)	NE (5.5, NE)	0.20 (0.07, 0.58)	0.0011	
	Baseline CEA							0.6785
	>ULN	6/151 (4.0)	NE (NE , NE)	13/157 (8.3)	NE (7.5, NE)	0.23 (0.09, 0.63)	0.0021	
	<=ULN	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	6/ 36 (16.7)	NE (5.5, NE)	0.31 (0.10, 0.97)	0.0334	
	Baseline CRP							0.6159
	>ULN	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)	4/ 78 (5.1)	NE (4.7, NE)	0.14 (0.01, 1.23)	0.0391	
	<=ULN	11/137 (8.0)	NE (NE , NE)	15/111 (13.5)	NE (7.5, NE)	0.28 (0.12, 0.62)	0.0010	
	Removal status of primary tumor							0.9488
	Complete resection	6/122 (4.9)	NE (NE , NE)	9/108 (8.3)	NE (7.5, NE)	0.25 (0.09, 0.74)	0.0072	
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)	10/ 85 (11.8)	NE (5.5, NE)	0.30 (0.11, 0.84)	0.0157	
	Side of tumor							0.9896
	Left	4/ 80 (5.0)	NE (NE , NE)	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)	0.31 (0.08, 1.20)	0.0754	
	Right	7/109 (6.4)	NE (NE , NE)	12/102 (11.8)	NE (7.5, NE)	0.26 (0.10, 0.68)	0.0033	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.9, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Infections and infestations - PT: Paronychia	Liver metastases 1							0.6270
	Yes	6/131 (4.6)	NE (NE , NE)	6/114 (5.3)	NE (NE , NE)	0.40 (0.12, 1.30)	0.1171	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	13/ 79 (16.5)	NE (7.5, NE)	0.24 (0.09, 0.64)	0.0021	
	Liver metastases 2							0.7450
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	13/ 79 (16.5)	NE (7.5, NE)	0.24 (0.09, 0.64)	0.0021	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	6/121 (5.0)	NE (NE , NE)	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	0.48 (0.14, 1.65)	0.2340	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 2 (50.0)	NE (1.0, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased	ECOG PS							0.7861
	0	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	7/ 95 (7.4)	NE (NE , NE)	0.27 (0.07, 1.09)	0.0502	
	1	2/105 (1.9)	NE (NE , NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	0.43 (0.08, 2.33)	0.3107	
	Prior Use of Irinotecan							
	Yes	1/109 (0.9)		6/ 97 (6.2)				
	No	4/107 (3.7)		5/ 96 (5.2)				
	Cetuximab Source							0.9903
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	5/188 (2.7)	NE (NE , NE)	9/174 (5.2)	NE (NE , NE)	0.41 (0.14, 1.24)	0.1048	
	Region							0.6217
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	3/140 (2.1)	NE (NE , NE)	7/116 (6.0)	NE (NE , NE)	0.27 (0.07, 1.05)	0.0438	
	Rest of World	2/ 47 (4.3)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	NE (NE , NE)	1.25 (0.18, 8.87)	0.8239	
	Number of Prior Regimens							0.9895
	1	5/143 (3.5)	NE (NE , NE)	6/128 (4.7)	NE (NE , NE)	0.60 (0.18, 1.99)	0.3966	
	2+	0/ 73 (0.0)	NE (NE , NE)	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.7048
	Caucasian	4/181 (2.2)	NE (NE , NE)	9/148 (6.1)	NE (NE , NE)	0.29 (0.09, 0.96)	0.0310	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	2/ 39 (5.1)	NE (NE , NE)	0.68 (0.06, 7.54)	0.7543	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.4391
	<65 years	3/134 (2.2)	NE (NE , NE)	9/127 (7.1)	NE (NE , NE)	0.26 (0.07, 0.97)	0.0318	
	>=65 years	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE , NE)	0.63 (0.09, 4.52)	0.6412	
	Gender							
	Male	1/112 (0.9)		7/ 82 (8.5)				
	Female	4/104 (3.8)		4/111 (3.6)				
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	3/114 (2.6)		5/104 (4.8)				
	>=3	2/102 (2.0)		6/ 89 (6.7)				
	Baseline CEA							0.9899
	>ULN	5/151 (3.3)	NE (NE , NE)	9/157 (5.7)	NE (NE , NE)	0.46 (0.15, 1.38)	0.1565	
	<=ULN	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 36 (5.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CRP							
	>ULN	3/ 77 (3.9)		5/ 78 (6.4)				
	<=ULN	2/137 (1.5)		6/111 (5.4)				
	Removal status of primary tumor							0.5882
	Complete resection	3/122 (2.5)	NE (NE , NE)	8/108 (7.4)	NE (NE , NE)	0.25 (0.07, 0.97)	0.0317	
	No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)	NE (NE , NE)	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	0.53 (0.09, 3.20)	0.4828	
	Side of tumor							
	Left	1/ 80 (1.3)		2/ 62 (3.2)				
	Right	2/109 (1.8)		7/102 (6.9)				
	Both	1/ 11 (9.1)		1/ 19 (5.3)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased	Liver metastases 1							0.8744
	Yes	4/131 (3.1)	NE (NE , NE)	8/114 (7.0)	NE (NE , NE)	0.34 (0.10, 1.14)	0.0664	
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE , NE)	0.26 (0.03, 2.53)	0.2113	
	Liver metastases 2							0.9996
	No	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	3/ 79 (3.8)	NE (NE , NE)	0.26 (0.03, 2.53)	0.2113	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	8/111 (7.2)	NE (NE , NE)	0.27 (0.07, 1.05)	0.0444	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (2.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia	ECOG PS							0.6070
	0	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	7/ 95 (7.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.15, 1.59)	0.2281	
	1	6/105 (5.7)	NE (NE , NE)	14/ 98 (14.3)	NE (NE , NE)	0.27 (0.10, 0.72)	0.0054	
	Prior Use of Irinotecan							0.2224
	Yes	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)	7/ 97 (7.2)	NE (NE , NE)	0.55 (0.18, 1.66)	0.2801	
	No	5/107 (4.7)	NE (NE , NE)	14/ 96 (14.6)	NE (NE , NE)	0.24 (0.08, 0.67)	0.0032	
	Cetuximab Source							0.2616
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.8, NE)	0.80 (0.17, 3.66)	0.7718	
	EU-approved	7/188 (3.7)	NE (NE , NE)	18/174 (10.3)	NE (NE , NE)	0.25 (0.10, 0.60)	0.0009	
	Region							0.3308
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.8, NE)	0.77 (0.17, 3.52)	0.7325	
	Europe	6/140 (4.3)	NE (NE , NE)	17/116 (14.7)	NE (NE , NE)	0.20 (0.08, 0.51)	0.0002	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)	0.96 (0.06, 15.52)	0.9781	
	Number of Prior Regimens							0.3575
	1	6/143 (4.2)	NE (NE , NE)	15/128 (11.7)	NE (NE , NE)	0.25 (0.10, 0.66)	0.0025	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	6/ 65 (9.2)	NE (NE , NE)	0.57 (0.17, 1.92)	0.3623	
	Race							0.9857
	Caucasian	9/181 (5.0)	NE (NE , NE)	21/148 (14.2)	NE (NE , NE)	0.25 (0.11, 0.55)	0.0002	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.0928
	<65 years	8/134 (6.0)	NE (NE , NE)	10/127 (7.9)	NE (NE , NE)	0.59 (0.23, 1.53)	0.2729	
	>=65 years	3/ 82 (3.7)	NE (NE , NE)	11/ 66 (16.7)	NE (NE , NE)	0.14 (0.04, 0.50)	0.0006	
	Gender							0.6949
	Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	6/ 82 (7.3)	NE (NE , NE)	0.29 (0.07, 1.18)	0.0660	
	Female	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)	15/111 (13.5)	NE (NE , NE)	0.38 (0.16, 0.93)	0.0286	
	Number of organs involved at baseline							0.0121
	<=2	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	15/104 (14.4)	NE (NE , NE)	0.13 (0.04, 0.47)	0.0003	
	>=3	8/102 (7.8)	NE (NE , NE)	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)	0.86 (0.29, 2.51)	0.7814	
	Baseline CEA							0.1387
	>ULN	10/151 (6.6)	NE (NE , NE)	16/157 (10.2)	NE (NE , NE)	0.47 (0.21, 1.05)	0.0613	
	<=ULN	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	5/ 36 (13.9)	NE (NE , NE)	0.09 (0.01, 0.74)	0.0050	
	Baseline CRP							0.6301
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	9/ 78 (11.5)	NE (NE , NE)	0.41 (0.14, 1.26)	0.1090	
	<=ULN	6/137 (4.4)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	0.32 (0.12, 0.89)	0.0218	
	Removal status of primary tumor							0.1256
	Complete resection	9/122 (7.4)	NE (NE , NE)	11/108 (10.2)	NE (NE , NE)	0.53 (0.22, 1.32)	0.1667	
	No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)	NE (NE , NE)	10/ 85 (11.8)	NE (NE , NE)	0.13 (0.03, 0.59)	0.0021	
	Side of tumor							0.5561
	Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	9/ 62 (14.5)	NE (NE , NE)	0.20 (0.05, 0.74)	0.0077	
	Right	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)	9/102 (8.8)	NE (NE , NE)	0.47 (0.16, 1.35)	0.1511	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (1.1, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia	Liver metastases 1							0.1774
	Yes	9/131 (6.9)	NE (NE , NE)	11/114 (9.6)	NE (NE , NE)	0.46 (0.19, 1.17)	0.0963	
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	10/ 79 (12.7)	NE (NE , NE)	0.15 (0.03, 0.69)	0.0050	
	Liver metastases 2							0.3741
	No	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	10/ 79 (12.7)	NE (NE , NE)	0.15 (0.03, 0.69)	0.0050	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	9/121 (7.4)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	0.49 (0.19, 1.23)	0.1208	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	ECOG PS							0.4806
	0	64/111 (57.7)	4.0 (2.5, 5.5)	20/ 95 (21.1)	NE (4.9, NE)	2.28 (1.37, 3.79)	0.0011	
	1	45/105 (42.9)	5.8 (4.2, 10.8)	21/ 98 (21.4)	NE (4.2, NE)	1.72 (1.02, 2.92)	0.0421	
	Prior Use of Irinotecan							0.1912
	Yes	55/109 (50.5)	4.6 (2.6, 8.3)	17/ 97 (17.5)	NE (4.4, NE)	2.71 (1.56, 4.69)	0.0002	
	No	54/107 (50.5)	5.3 (4.0, 8.9)	24/ 96 (25.0)	NE (4.9, NE)	1.54 (0.94, 2.51)	0.0841	
	Cetuximab Source							0.7020
	US-licensed	16/ 28 (57.1)	4.3 (0.3, NE)	4/ 19 (21.1)	NE (2.1, NE)	2.49 (0.81, 7.66)	0.1021	
	EU-approved	93/188 (49.5)	5.2 (3.9, 8.3)	37/174 (21.3)	NE (5.1, NE)	1.93 (1.31, 2.85)	0.0007	
	Region							0.2200
	North America	17/ 29 (58.6)	3.2 (0.3, 6.4)	4/ 19 (21.1)	NE (2.1, NE)	2.44 (0.80, 7.47)	0.1077	
	Europe	70/140 (50.0)	5.3 (3.9, 8.3)	30/116 (25.9)	NE (4.2, NE)	1.54 (1.00, 2.38)	0.0498	
	Rest of World	22/ 47 (46.8)	4.6 (2.8, NE)	7/ 58 (12.1)	NE (5.1, NE)	3.68 (1.56, 8.68)	0.0016	
	Number of Prior Regimens							0.6742
	1	76/143 (53.1)	4.4 (3.2, 6.2)	28/128 (21.9)	NE (4.9, NE)	2.07 (1.33, 3.20)	0.0010	
	2+	33/ 73 (45.2)	5.8 (3.2, NE)	13/ 65 (20.0)	NE (NE , NE)	1.95 (1.01, 3.75)	0.0435	
	Race							0.3664
	Caucasian	89/181 (49.2)	5.4 (4.2, 8.3)	33/148 (22.3)	NE (4.9, NE)	1.83 (1.22, 2.74)	0.0032	
	Non-Caucasian	16/ 28 (57.1)	3.3 (0.3, NE)	7/ 39 (17.9)	5.1 (5.1, NE)	3.00 (1.21, 7.45)	0.0136	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.2840
	<65 years	69/134 (51.5)	4.6 (3.2, 6.4)	25/127 (19.7)	NE (NE , NE)	2.42 (1.52, 3.84)	0.0001	
	>=65 years	40/ 82 (48.8)	5.5 (3.1, 8.9)	16/ 66 (24.2)	4.9 (3.4, NE)	1.44 (0.79, 2.60)	0.2308	
	Gender							0.5604
	Male	47/112 (42.0)	8.3 (4.2, NE)	16/ 82 (19.5)	NE (4.4, NE)	1.82 (1.02, 3.25)	0.0392	
	Female	62/104 (59.6)	3.9 (2.3, 5.2)	25/111 (22.5)	NE (4.9, NE)	2.24 (1.40, 3.59)	0.0006	
	Number of organs involved at baseline							0.4646
	<=2	61/114 (53.5)	4.9 (2.8, 8.9)	19/104 (18.3)	NE (5.1, NE)	2.36 (1.39, 3.99)	0.0010	
	>=3	48/102 (47.1)	5.2 (3.9, 8.3)	22/ 89 (24.7)	NE (4.4, NE)	1.74 (1.05, 2.89)	0.0309	
	Baseline CEA							0.2213
	>ULN	77/151 (51.0)	4.6 (3.2, 6.4)	30/157 (19.1)	NE (NE , NE)	2.23 (1.45, 3.43)	0.0002	
	<=ULN	32/ 65 (49.2)	6.2 (2.3, NE)	11/ 36 (30.6)	5.1 (3.4, NE)	1.42 (0.71, 2.84)	0.3210	
	Baseline CRP							0.5330
	>ULN	26/ 77 (33.8)	NE (5.2, NE)	14/ 78 (17.9)	NE (4.2, NE)	1.58 (0.82, 3.06)	0.1708	
	<=ULN	81/137 (59.1)	4.4 (2.8, 5.5)	26/111 (23.4)	NE (4.9, NE)	2.11 (1.35, 3.31)	0.0008	
	Removal status of primary tumor							0.0576
	Complete resection	62/122 (50.8)	4.5 (3.2, 8.3)	17/108 (15.7)	NE (5.1, NE)	2.88 (1.67, 4.95)	<.0001	
	No resection/Partial resection	47/ 94 (50.0)	5.3 (3.2, 10.8)	24/ 85 (28.2)	NE (3.7, NE)	1.36 (0.82, 2.25)	0.2314	
	Side of tumor							0.1682
	Left	42/ 80 (52.5)	4.0 (2.1, 6.4)	11/ 62 (17.7)	NE (NE , NE)	2.96 (1.52, 5.77)	0.0008	
	Right	56/109 (51.4)	5.2 (3.2, 8.3)	26/102 (25.5)	4.9 (3.7, NE)	1.49 (0.92, 2.40)	0.1021	
	Both	7/ 11 (63.6)	4.4 (0.2, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (2.0, NE)	6.14 (1.23, 30.74)	0.0143	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Liver metastases 1							0.6559
	Yes	64/131 (48.9)	5.2 (3.8, 6.4)	23/114 (20.2)	4.9 (4.2, NE)	1.66 (1.01, 2.74)	0.0442	
	No	45/ 85 (52.9)	4.9 (2.1, 10.8)	18/ 79 (22.8)	NE (NE , NE)	2.32 (1.34, 4.01)	0.0021	
	Liver metastases 2							0.8398
	No	45/ 85 (52.9)	4.9 (2.1, 10.8)	18/ 79 (22.8)	NE (NE , NE)	2.32 (1.34, 4.01)	0.0021	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	56/121 (46.3)	5.3 (4.3, NE)	22/111 (19.8)	4.9 (4.2, NE)	1.60 (0.95, 2.68)	0.0755	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	7/ 8 (87.5)	2.5 (0.0, 3.9)	1/ 2 (50.0)	NE (0.7, NE)	1.79 (0.21, 15.06)	0.5933	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia	ECOG PS							0.4121
	0	23/111 (20.7)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	6.36 (1.48, 27.29)	0.0046	
	1	23/105 (21.9)	NE (10.8, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (13.5, NE)	NE	NE	
	Prior Use of Irinotecan							0.5050
	Yes	20/109 (18.3)	NE (10.2, NE)	2/ 97 (2.1)	13.5 (13.5, NE)	7.15 (1.66, 30.88)	0.0022	
	No	26/107 (24.3)	NE (NE , NE)	1/ 96 (1.0)	NE (NE , NE)	14.89 (2.01,110.56)	0.0005	
	Cetuximab Source							0.9902
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	42/188 (22.3)	NE (NE , NE)	3/174 (1.7)	NE (13.5, NE)	8.86 (2.73, 28.78)	<.0001	
	Region							0.3933
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	34/140 (24.3)	NE (10.8, NE)	1/116 (0.9)	NE (NE , NE)	19.70 (2.68,144.65)	<.0001	
	Rest of World	8/ 47 (17.0)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	13.5 (13.5, NE)	6.60 (0.81, 54.14)	0.0449	
	Number of Prior Regimens							0.7405
	1	35/143 (24.5)	NE (NE , NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	10.98 (2.62, 45.95)	<.0001	
	2+	11/ 73 (15.1)	NE (NE , NE)	1/ 65 (1.5)	NE (13.5, NE)	NE	NE	
	Race							0.1140
	Caucasian	38/181 (21.0)	NE (NE , NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	21.86 (2.99,160.00)	<.0001	
	Non-Caucasian	6/ 28 (21.4)	NE (5.2, NE)	2/ 39 (5.1)	13.5 (NE , NE)	5.20 (0.59, 45.54)	0.1020	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9869
	<65 years	30/134 (22.4)	NE (10.8, NE)	3/127 (2.4)	13.5 (13.5, NE)	6.94 (2.10, 22.92)	0.0002	
	>=65 years	16/ 82 (19.5)	NE (NE , NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.2638
	Male	19/112 (17.0)	NE (NE , NE)	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	4.60 (1.06, 20.01)	0.0261	
	Female	27/104 (26.0)	NE (10.2, NE)	1/111 (0.9)	NE (13.5, NE)	21.19 (2.86,156.85)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.4433
	<=2	28/114 (24.6)	NE (NE , NE)	1/104 (1.0)	NE (13.5, NE)	16.15 (2.18,119.79)	0.0003	
	>=3	18/102 (17.6)	NE (10.2, NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	6.19 (1.43, 26.89)	0.0055	
	Baseline CEA							0.6634
	>ULN	31/151 (20.5)	NE (NE , NE)	2/157 (1.3)	NE (NE , NE)	11.83 (2.81, 49.80)	<.0001	
	<=ULN	15/ 65 (23.1)	NE (10.8, NE)	1/ 36 (2.8)	13.5 (NE , NE)	6.16 (0.81, 46.85)	0.0452	
	Baseline CRP							0.9859
	>ULN	13/ 77 (16.9)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	33/137 (24.1)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (13.5, NE)	5.87 (1.78, 19.34)	0.0010	
	Removal status of primary tumor							0.6871
	Complete resection	23/122 (18.9)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	13.90 (1.86,103.89)	0.0008	
	No resection/Partial resection	23/ 94 (24.5)	NE (8.3, NE)	2/ 85 (2.4)	13.5 (NE , NE)	7.69 (1.80, 32.84)	0.0012	
	Side of tumor							0.8169
	Left	20/ 80 (25.0)	NE (NE , NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	12.49 (1.67, 93.55)	0.0017	
	Right	20/109 (18.3)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (13.5, NE)	12.20 (1.63, 91.58)	0.0020	
	Both	4/ 11 (36.4)	NE (0.3, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.6, NE)	5.48 (0.58, 51.59)	0.1025	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia	Liver metastases 1							0.5272
	Yes	27/131 (20.6)	NE (8.3, NE)	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	13.90 (1.86,103.72)	0.0009	
	No	19/ 85 (22.4)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (13.5, NE)	7.25 (1.68, 31.33)	0.0020	
	Liver metastases 2							0.8874
	No	19/ 85 (22.4)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (13.5, NE)	7.25 (1.68, 31.33)	0.0020	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	22/121 (18.2)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	12.09 (1.60, 91.17)	0.0023	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	5/ 8 (62.5)	3.1 (0.0, 5.4)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain	ECOG PS							0.8973
	0	13/111 (11.7)	NE (NE , NE)	12/ 95 (12.6)	NE (NE , NE)	0.43 (0.19, 0.98)	0.0401	
	1	12/105 (11.4)	NE (NE , NE)	13/ 98 (13.3)	NE (8.8, NE)	0.48 (0.21, 1.09)	0.0724	
	Prior Use of Irinotecan							0.9019
	Yes	11/109 (10.1)	NE (NE , NE)	11/ 97 (11.3)	NE (8.8, NE)	0.46 (0.19, 1.09)	0.0719	
	No	14/107 (13.1)	NE (NE , NE)	14/ 96 (14.6)	NE (NE , NE)	0.45 (0.21, 0.98)	0.0400	
	Cetuximab Source							0.8449
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.1, NE)	0.33 (0.06, 1.67)	0.1603	
	EU-approved	21/188 (11.2)	NE (NE , NE)	22/174 (12.6)	NE (8.8, NE)	0.46 (0.24, 0.85)	0.0114	
	Region							0.3793
	North America	5/ 29 (17.2)	NE (4.3, NE)	3/ 19 (15.8)	NE (2.1, NE)	0.38 (0.08, 1.79)	0.2061	
	Europe	15/140 (10.7)	NE (NE , NE)	19/116 (16.4)	NE (4.9, NE)	0.36 (0.18, 0.72)	0.0030	
	Rest of World	5/ 47 (10.6)	NE (10.2, NE)	3/ 58 (5.2)	NE (8.8, NE)	0.88 (0.20, 3.89)	0.8680	
	Number of Prior Regimens							0.2622
	1	19/143 (13.3)	NE (NE , NE)	16/128 (12.5)	NE (NE , NE)	0.58 (0.29, 1.16)	0.1211	
	2+	6/ 73 (8.2)	NE (NE , NE)	9/ 65 (13.8)	8.8 (8.8, NE)	0.25 (0.08, 0.74)	0.0079	
	Race							0.3631
	Caucasian	21/181 (11.6)	NE (NE , NE)	22/148 (14.9)	NE (NE , NE)	0.44 (0.24, 0.81)	0.0071	
	Non-Caucasian	3/ 28 (10.7)	NE (10.2, NE)	2/ 39 (5.1)	8.8 (8.8, NE)	0.73 (0.11, 4.76)	0.7385	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.2528
	<65 years	18/134 (13.4)	NE (NE , NE)	16/127 (12.6)	NE (8.8, NE)	0.58 (0.29, 1.16)	0.1177	
	>=65 years	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	9/ 66 (13.6)	NE (4.2, NE)	0.27 (0.10, 0.76)	0.0087	
	Gender							0.2964
	Male	8/112 (7.1)	NE (NE , NE)	10/ 82 (12.2)	NE (NE , NE)	0.31 (0.12, 0.82)	0.0131	
	Female	17/104 (16.3)	NE (NE , NE)	15/111 (13.5)	NE (8.8, NE)	0.61 (0.30, 1.27)	0.1828	
	Number of organs involved at baseline							0.1122
	<=2	8/114 (7.0)	NE (NE , NE)	12/104 (11.5)	NE (8.8, NE)	0.31 (0.12, 0.79)	0.0102	
	>=3	17/102 (16.7)	NE (10.2, NE)	13/ 89 (14.6)	NE (NE , NE)	0.65 (0.31, 1.36)	0.2426	
	Baseline CEA							0.0732
	>ULN	21/151 (13.9)	NE (NE , NE)	18/157 (11.5)	NE (NE , NE)	0.60 (0.31, 1.16)	0.1286	
	<=ULN	4/ 65 (6.2)	NE (NE , NE)	7/ 36 (19.4)	8.8 (4.9, NE)	0.17 (0.05, 0.61)	0.0025	
	Baseline CRP							0.9573
	>ULN	6/ 77 (7.8)	NE (NE , NE)	9/ 78 (11.5)	NE (4.2, NE)	0.43 (0.15, 1.22)	0.1027	
	<=ULN	18/137 (13.1)	NE (NE , NE)	16/111 (14.4)	NE (8.8, NE)	0.43 (0.21, 0.88)	0.0182	
	Removal status of primary tumor							0.2815
	Complete resection	12/122 (9.8)	NE (NE , NE)	8/108 (7.4)	NE (NE , NE)	0.63 (0.25, 1.59)	0.3229	
	No resection/Partial resection	13/ 94 (13.8)	NE (NE , NE)	17/ 85 (20.0)	8.8 (4.9, NE)	0.36 (0.17, 0.76)	0.0059	
	Side of tumor							0.9157
	Left	8/ 80 (10.0)	NE (NE , NE)	7/ 62 (11.3)	NE (NE , NE)	0.52 (0.18, 1.51)	0.2253	
	Right	14/109 (12.8)	NE (NE , NE)	15/102 (14.7)	8.8 (4.4, NE)	0.39 (0.18, 0.83)	0.0117	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (4.4, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.59 (0.03, 11.21)	0.7202	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain	Liver metastases 1							0.4009
	Yes	18/131 (13.7)	NE (NE , NE)	13/114 (11.4)	NE (4.4, NE)	0.46 (0.21, 1.00)	0.0473	
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (8.8, NE)	0.34 (0.13, 0.90)	0.0227	
	Liver metastases 2							0.9023
	No	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	12/ 79 (15.2)	NE (8.8, NE)	0.34 (0.13, 0.90)	0.0227	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	14/121 (11.6)	NE (NE , NE)	13/111 (11.7)	NE (4.4, NE)	0.38 (0.17, 0.87)	0.0190	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	4/ 8 (50.0)	6.3 (1.6, 6.3)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Musculoskeletal pain	ECOG PS							0.2240
	0	16/111 (14.4)	NE (NE , NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE , NE)	7.76 (1.01, 59.28)	0.0204	
	1	13/105 (12.4)	NE (NE , NE)	4/ 98 (4.1)	NE (NE , NE)	2.28 (0.74, 7.06)	0.1431	
	Prior Use of Irinotecan							0.4692
	Yes	12/109 (11.0)	NE (NE , NE)	3/ 97 (3.1)	NE (NE , NE)	2.51 (0.70, 9.02)	0.1450	
	No	17/107 (15.9)	NE (NE , NE)	2/ 96 (2.1)	NE (NE , NE)	4.75 (1.08, 20.86)	0.0234	
	Cetuximab Source							0.0925
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	1.08 (0.19, 6.06)	0.9354	
	EU-approved	25/188 (13.3)	NE (NE , NE)	3/174 (1.7)	NE (NE , NE)	4.87 (1.46, 16.31)	0.0046	
	Region							0.2246
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	1.04 (0.18, 5.82)	0.9720	
	Europe	20/140 (14.3)	NE (NE , NE)	2/116 (1.7)	NE (NE , NE)	5.89 (1.36, 25.42)	0.0073	
	Rest of World	5/ 47 (10.6)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)	2.54 (0.29, 22.12)	0.3838	
	Number of Prior Regimens							0.9892
	1	24/143 (16.8)	NE (NE , NE)	5/128 (3.9)	NE (NE , NE)	2.96 (1.12, 7.84)	0.0225	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.3135
	Caucasian	23/181 (12.7)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	4.55 (1.35, 15.29)	0.0074	
	Non-Caucasian	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	2/ 39 (5.1)	NE (NE , NE)	1.01 (0.18, 5.85)	0.9879	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9879
	<65 years	19/134 (14.2)	NE (NE , NE)	5/127 (3.9)	NE (NE , NE)	2.22 (0.82, 6.05)	0.1090	
	>=65 years	10/ 82 (12.2)	NE (NE , NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.4407
	Male	14/112 (12.5)	NE (NE , NE)	3/ 82 (3.7)	NE (NE , NE)	2.35 (0.66, 8.35)	0.1727	
	Female	15/104 (14.4)	NE (NE , NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	4.97 (1.12, 22.03)	0.0201	
	Number of organs involved at baseline							0.9313
	<=2	19/114 (16.7)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (NE , NE)	3.48 (1.01, 11.96)	0.0361	
	>=3	10/102 (9.8)	NE (NE , NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	3.29 (0.71, 15.15)	0.1061	
	Baseline CEA							0.3973
	>ULN	14/151 (9.3)	NE (NE , NE)	4/157 (2.5)	NE (NE , NE)	2.26 (0.73, 6.97)	0.1472	
	<=ULN	15/ 65 (23.1)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	6.56 (0.86, 49.90)	0.0364	
	Baseline CRP							0.9875
	>ULN	9/ 77 (11.7)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	19/137 (13.9)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	2.15 (0.72, 6.44)	0.1615	
	Removal status of primary tumor							0.2007
	Complete resection	16/122 (13.1)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	8.74 (1.14, 66.67)	0.0123	
	No resection/Partial resection	13/ 94 (13.8)	NE (NE , NE)	4/ 85 (4.7)	NE (NE , NE)	2.09 (0.67, 6.49)	0.1923	
	Side of tumor							0.5184
	Left	12/ 80 (15.0)	NE (NE , NE)	3/ 62 (4.8)	NE (NE , NE)	1.74 (0.48, 6.30)	0.3960	
	Right	13/109 (11.9)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (NE , NE)	9.66 (1.26, 74.38)	0.0078	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (1.9, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.6, NE)	1.49 (0.13, 16.84)	0.7432	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Musculoskeletal pain	Liver metastases 1							0.9842
	Yes	15/131 (11.5)	NE (NE , NE)	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	1.44 (0.51, 4.10)	0.4937	
	No	14/ 85 (16.5)	NE (NE , NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Liver metastases 2							0.9999
	No	14/ 85 (16.5)	NE (NE , NE)	0/ 79 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	14/121 (11.6)	NE (NE , NE)	5/111 (4.5)	NE (NE , NE)	1.36 (0.47, 3.92)	0.5735	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Myalgia	ECOG PS							0.8685
	0	19/111 (17.1)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	6.60 (1.52, 28.66)	0.0038	
	1	13/105 (12.4)	NE (NE , NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE , NE)	5.14 (1.15, 22.94)	0.0175	
	Prior Use of Irinotecan							0.3407
	Yes	16/109 (14.7)	NE (NE , NE)	1/ 97 (1.0)	NE (NE , NE)	12.47 (1.64, 94.60)	0.0018	
	No	16/107 (15.0)	NE (NE , NE)	3/ 96 (3.1)	NE (NE , NE)	3.66 (1.05, 12.78)	0.0298	
	Cetuximab Source							0.9899
	US-licensed	5/ 28 (17.9)	NE (5.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	27/188 (14.4)	NE (NE , NE)	4/174 (2.3)	NE (NE , NE)	5.02 (1.74, 14.48)	0.0010	
	Region							0.4906
	North America	6/ 29 (20.7)	NE (5.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	14/140 (10.0)	NE (NE , NE)	3/116 (2.6)	NE (NE , NE)	2.97 (0.84, 10.52)	0.0765	
	Rest of World	12/ 47 (25.5)	NE (8.3, NE)	1/ 58 (1.7)	NE (4.8, NE)	13.32 (1.72,103.35)	0.0014	
	Number of Prior Regimens							0.6163
	1	20/143 (14.0)	NE (NE , NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	7.14 (1.65, 30.84)	0.0022	
	2+	12/ 73 (16.4)	NE (NE , NE)	2/ 65 (3.1)	NE (4.8, NE)	4.50 (0.99, 20.41)	0.0335	
	Race							0.5322
	Caucasian	23/181 (12.7)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	4.95 (1.47, 16.66)	0.0043	
	Non-Caucasian	9/ 28 (32.1)	NE (8.3, NE)	1/ 39 (2.6)	NE (4.8, NE)	11.27 (1.40, 90.51)	0.0046	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.0765
	<65 years	22/134 (16.4)	NE (NE , NE)	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)	17.47 (2.34,130.44)	0.0001	
	>=65 years	10/ 82 (12.2)	NE (NE , NE)	3/ 66 (4.5)	NE (NE , NE)	2.06 (0.56, 7.65)	0.2684	
	Gender							0.9855
	Male	16/112 (14.3)	NE (NE , NE)	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	16/104 (15.4)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	3.78 (1.25, 11.41)	0.0116	
	Number of organs involved at baseline							0.5988
	<=2	21/114 (18.4)	NE (NE , NE)	2/104 (1.9)	NE (NE , NE)	7.52 (1.74, 32.52)	0.0016	
	>=3	11/102 (10.8)	NE (NE , NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	4.19 (0.92, 18.99)	0.0439	
	Baseline CEA							0.0472
	>ULN	21/151 (13.9)	NE (NE , NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	20.21 (2.71,150.77)	<.0001	
	<=ULN	11/ 65 (16.9)	NE (NE , NE)	3/ 36 (8.3)	NE (NE , NE)	1.48 (0.41, 5.36)	0.5508	
	Baseline CRP							0.8214
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	3.24 (0.37, 28.61)	0.2651	
	<=ULN	27/137 (19.7)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	6.28 (1.89, 20.87)	0.0006	
	Removal status of primary tumor							0.1568
	Complete resection	21/122 (17.2)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	17.21 (2.31,128.44)	0.0001	
	No resection/Partial resection	11/ 94 (11.7)	NE (NE , NE)	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	2.19 (0.59, 8.06)	0.2305	
	Side of tumor							0.8907
	Left	12/ 80 (15.0)	NE (NE , NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	8.66 (1.12, 67.01)	0.0128	
	Right	17/109 (15.6)	NE (NE , NE)	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	3.80 (1.09, 13.16)	0.0248	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (0.2, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Myalgia	Liver metastases 1							0.9898
	Yes	16/131 (12.2)	NE (NE , NE)	0/114 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	16/ 85 (18.8)	NE (NE , NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	2.84 (0.94, 8.61)	0.0540	
	Liver metastases 2							0.9999
	No	16/ 85 (18.8)	NE (NE , NE)	4/ 79 (5.1)	NE (NE , NE)	2.84 (0.94, 8.61)	0.0540	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	15/121 (12.4)	NE (NE , NE)	0/111 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity	ECOG PS							0.5903
	0	10/111 (9.0)	NE (13.8, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE , NE)	5.34 (0.67, 42.76)	0.0784	
	1	15/105 (14.3)	NE (8.9, NE)	1/ 98 (1.0)	NE (NE , NE)	9.51 (1.24, 72.72)	0.0083	
	Prior Use of Irinotecan							0.9870
	Yes	8/109 (7.3)	NE (NE , NE)	2/ 97 (2.1)	NE (NE , NE)	2.64 (0.55, 12.67)	0.2079	
	No	17/107 (15.9)	NE (13.8, NE)	0/ 96 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Cetuximab Source							0.9927
	US-licensed	3/ 28 (10.7)	NE (6.4, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	22/188 (11.7)	NE (13.8, NE)	2/174 (1.1)	NE (NE , NE)	6.21 (1.44, 26.78)	0.0054	
	Region							0.6165
	North America	3/ 29 (10.3)	NE (6.4, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	19/140 (13.6)	NE (13.8, NE)	1/116 (0.9)	NE (NE , NE)	8.86 (1.17, 66.93)	0.0111	
	Rest of World	3/ 47 (6.4)	NE (NE , NE)	1/ 58 (1.7)	NE (NE , NE)	3.68 (0.38, 35.37)	0.2266	
	Number of Prior Regimens							0.4855
	1	18/143 (12.6)	NE (13.8, NE)	1/128 (0.8)	NE (NE , NE)	10.50 (1.39, 79.45)	0.0049	
	2+	7/ 73 (9.6)	NE (9.3, NE)	1/ 65 (1.5)	NE (NE , NE)	3.49 (0.41, 29.79)	0.2272	
	Race							0.0936
	Caucasian	23/181 (12.7)	NE (13.8, NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	12.17 (1.63, 90.96)	0.0020	
	Non-Caucasian	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 39 (2.6)	NE (NE , NE)	0.47 (0.02, 11.50)	0.6375	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9901
	<65 years	11/134 (8.2)	NE (NE , NE)	2/127 (1.6)	NE (NE , NE)	3.63 (0.79, 16.69)	0.0783	
	>=65 years	14/ 82 (17.1)	NE (13.8, NE)	0/ 66 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.5657
	Male	9/112 (8.0)	NE (NE , NE)	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	5.63 (0.71, 44.90)	0.0659	
	Female	16/104 (15.4)	NE (13.8, NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	8.15 (1.06, 62.93)	0.0177	
	Number of organs involved at baseline							0.8970
	<=2	13/114 (11.4)	NE (13.8, NE)	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	6.38 (0.81, 50.31)	0.0458	
	>=3	12/102 (11.8)	NE (NE , NE)	1/ 89 (1.1)	NE (NE , NE)	7.89 (1.02, 61.08)	0.0194	
	Baseline CEA							0.3889
	>ULN	16/151 (10.6)	NE (NE , NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	10.06 (1.32, 76.99)	0.0066	
	<=ULN	9/ 65 (13.8)	NE (13.8, NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	3.26 (0.40, 26.52)	0.2428	
	Baseline CRP							0.9900
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	19/137 (13.9)	NE (13.8, NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	4.33 (0.99, 18.99)	0.0352	
	Removal status of primary tumor							0.9871
	Complete resection	13/122 (10.7)	NE (NE , NE)	0/108 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No resection/Partial resection	12/ 94 (12.8)	NE (13.8, NE)	2/ 85 (2.4)	NE (NE , NE)	3.72 (0.81, 17.01)	0.0697	
	Side of tumor							0.9999
	Left	9/ 80 (11.3)	NE (NE , NE)	0/ 62 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Right	15/109 (13.8)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (NE , NE)	9.95 (1.30, 76.16)	0.0067	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity	Liver metastases 1							0.8769
	Yes	15/131 (11.5)	NE (NE , NE)	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	8.03 (1.04, 62.21)	0.0188	
	No	10/ 85 (11.8)	NE (13.8, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.68 (0.71, 45.25)	0.0652	
	Liver metastases 2							0.9966
	No	10/ 85 (11.8)	NE (13.8, NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.68 (0.71, 45.25)	0.0652	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	13/121 (10.7)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	7.66 (0.98, 60.11)	0.0235	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (4.9, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	ECOG PS							0.3844
	0	35/111 (31.5)	NE (10.3, NE)	1/ 95 (1.1)	NE (NE , NE)	24.74 (3.38,180.94)	<.0001	
	1	21/105 (20.0)	NE (NE , NE)	2/ 98 (2.0)	NE (NE , NE)	7.87 (1.84, 33.70)	0.0010	
	Prior Use of Irinotecan							0.9817
	Yes	30/109 (27.5)	NE (7.6, NE)	0/ 97 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	26/107 (24.3)	NE (NE , NE)	3/ 96 (3.1)	NE (NE , NE)	5.93 (1.78, 19.73)	0.0010	
	Cetuximab Source							0.9894
	US-licensed	4/ 28 (14.3)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	52/188 (27.7)	NE (NE , NE)	3/174 (1.7)	NE (NE , NE)	12.78 (3.98, 41.01)	<.0001	
	Region							0.9998
	North America	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	42/140 (30.0)	NE (7.7, NE)	3/116 (2.6)	NE (NE , NE)	9.74 (3.01, 31.51)	<.0001	
	Rest of World	10/ 47 (21.3)	NE (NE , NE)	0/ 58 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Number of Prior Regimens							0.9858
	1	39/143 (27.3)	NE (NE , NE)	3/128 (2.3)	NE (NE , NE)	10.05 (3.10, 32.61)	<.0001	
	2+	17/ 73 (23.3)	NE (7.6, NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.9837
	Caucasian	45/181 (24.9)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	10.10 (3.13, 32.59)	<.0001	
	Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	NE (7.6, NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.1116
	<65 years	40/134 (29.9)	NE (NE , NE)	1/127 (0.8)	NE (NE , NE)	35.12 (4.83,255.54)	<.0001	
	>=65 years	16/ 82 (19.5)	NE (10.3, NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE , NE)	3.56 (0.80, 15.76)	0.0755	
	Gender							0.9833
	Male	25/112 (22.3)	NE (NE , NE)	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	31/104 (29.8)	NE (10.3, NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	8.92 (2.72, 29.27)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.6047
	<=2	29/114 (25.4)	NE (NE , NE)	1/104 (1.0)	NE (NE , NE)	21.36 (2.90,157.29)	<.0001	
	>=3	27/102 (26.5)	NE (7.6, NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	9.90 (2.35, 41.71)	0.0001	
	Baseline CEA							0.9879
	>ULN	37/151 (24.5)	NE (NE , NE)	3/157 (1.9)	NE (NE , NE)	10.07 (3.09, 32.79)	<.0001	
	<=ULN	19/ 65 (29.2)	NE (10.3, NE)	0/ 36 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Baseline CRP							0.1737
	>ULN	12/ 77 (15.6)	NE (NE , NE)	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	4.56 (1.02, 20.50)	0.0300	
	<=ULN	43/137 (31.4)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	29.15 (4.01,212.04)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.9872
	Complete resection	33/122 (27.0)	NE (NE , NE)	0/108 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No resection/Partial resection	23/ 94 (24.5)	NE (10.3, NE)	3/ 85 (3.5)	NE (NE , NE)	5.68 (1.70, 19.00)	0.0015	
	Side of tumor							0.9678
	Left	21/ 80 (26.3)	NE (NE , NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	13.73 (1.84,102.44)	0.0009	
	Right	25/109 (22.9)	NE (NE , NE)	2/102 (2.0)	NE (NE , NE)	10.14 (2.40, 42.90)	0.0001	
	Both	4/ 11 (36.4)	7.7 (1.9, 7.7)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Liver metastases 1							0.9122
	Yes	38/131 (29.0)	NE (7.7, NE)	2/114 (1.8)	NE (NE , NE)	11.97 (2.87, 49.88)	<.0001	
	No	18/ 85 (21.2)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	14.79 (1.97,111.12)	0.0005	
	Liver metastases 2							0.9960
	No	18/ 85 (21.2)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	14.79 (1.97,111.12)	0.0005	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	37/121 (30.6)	NE (6.7, NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	12.33 (2.96, 51.45)	<.0001	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	1/ 8 (12.5)	NE (1.9, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders	ECOG PS							0.5037
	0	46/111 (41.4)	14.5 (5.3, NE)	21/ 95 (22.1)	9.9 (9.9, NE)	1.68 (0.99, 2.84)	0.0544	
	1	50/105 (47.6)	5.0 (1.6, NE)	21/ 98 (21.4)	NE (7.7, NE)	2.26 (1.36, 3.78)	0.0013	
	Prior Use of Irinotecan							0.1891
	Yes	49/109 (45.0)	NE (2.3, NE)	17/ 97 (17.5)	NE (7.7, NE)	2.57 (1.48, 4.49)	0.0006	
	No	47/107 (43.9)	14.5 (3.3, NE)	25/ 96 (26.0)	9.9 (9.9, NE)	1.56 (0.96, 2.56)	0.0726	
	Cetuximab Source							0.7960
	US-licensed	15/ 28 (53.6)	1.5 (0.5, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (0.7, NE)	2.32 (0.84, 6.39)	0.0916	
	EU-approved	81/188 (43.1)	14.5 (5.0, NE)	37/174 (21.3)	9.9 (7.7, NE)	1.88 (1.27, 2.78)	0.0016	
	Region							0.8483
	North America	16/ 29 (55.2)	1.5 (0.3, NE)	5/ 19 (26.3)	NE (0.7, NE)	2.43 (0.89, 6.65)	0.0712	
	Europe	65/140 (46.4)	7.4 (3.3, NE)	29/116 (25.0)	NE (4.0, NE)	1.68 (1.08, 2.62)	0.0223	
	Rest of World	15/ 47 (31.9)	NE (NE , NE)	8/ 58 (13.8)	9.9 (7.7, NE)	2.16 (0.91, 5.14)	0.0756	
	Number of Prior Regimens							0.1155
	1	63/143 (44.1)	10.3 (4.3, NE)	32/128 (25.0)	9.9 (9.9, NE)	1.56 (1.02, 2.41)	0.0415	
	2+	33/ 73 (45.2)	NE (1.0, NE)	10/ 65 (15.4)	NE (7.7, NE)	3.33 (1.64, 6.79)	0.0005	
	Race							0.9850
	Caucasian	81/181 (44.8)	10.3 (4.0, NE)	33/148 (22.3)	NE (NE , NE)	1.97 (1.31, 2.96)	0.0010	
	Non-Caucasian	11/ 28 (39.3)	NE (1.2, NE)	7/ 39 (17.9)	9.9 (7.7, 9.9)	1.86 (0.71, 4.87)	0.1980	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.0658
	<65 years	63/134 (47.0)	5.3 (2.3, NE)	24/127 (18.9)	9.9 (7.7, NE)	2.52 (1.57, 4.05)	<.0001	
	>=65 years	33/ 82 (40.2)	14.5 (5.7, NE)	18/ 66 (27.3)	NE (3.2, NE)	1.26 (0.70, 2.28)	0.4458	
	Gender							0.4229
	Male	43/112 (38.4)	14.5 (5.0, NE)	12/ 82 (14.6)	NE (NE , NE)	2.60 (1.37, 4.94)	0.0025	
	Female	53/104 (51.0)	5.3 (1.2, NE)	30/111 (27.0)	7.7 (4.0, NE)	1.82 (1.16, 2.88)	0.0109	
	Number of organs involved at baseline							0.9178
	<=2	53/114 (46.5)	14.5 (2.6, NE)	22/104 (21.2)	9.9 (7.7, NE)	1.96 (1.18, 3.25)	0.0085	
	>=3	43/102 (42.2)	NE (3.3, NE)	20/ 89 (22.5)	NE (NE , NE)	1.94 (1.14, 3.30)	0.0136	
	Baseline CEA							0.2822
	>ULN	58/151 (38.4)	14.5 (7.4, NE)	33/157 (21.0)	NE (NE , NE)	1.65 (1.07, 2.55)	0.0234	
	<=ULN	38/ 65 (58.5)	2.3 (1.0, 10.3)	9/ 36 (25.0)	9.9 (7.7, 9.9)	2.61 (1.26, 5.42)	0.0075	
	Baseline CRP							0.5632
	>ULN	29/ 77 (37.7)	NE (2.8, NE)	17/ 78 (21.8)	NE (3.6, NE)	1.57 (0.86, 2.87)	0.1414	
	<=ULN	66/137 (48.2)	10.3 (2.4, NE)	25/111 (22.5)	9.9 (7.7, NE)	2.11 (1.33, 3.36)	0.0014	
	Removal status of primary tumor							0.8367
	Complete resection	51/122 (41.8)	14.5 (4.0, NE)	21/108 (19.4)	NE (9.9, NE)	2.15 (1.29, 3.59)	0.0028	
	No resection/Partial resection	45/ 94 (47.9)	5.7 (2.4, NE)	21/ 85 (24.7)	7.7 (7.7, NE)	1.80 (1.07, 3.05)	0.0263	
	Side of tumor							0.3932
	Left	38/ 80 (47.5)	7.4 (1.2, NE)	16/ 62 (25.8)	NE (NE , NE)	1.86 (1.04, 3.35)	0.0355	
	Right	46/109 (42.2)	14.5 (4.3, NE)	23/102 (22.5)	9.9 (7.7, NE)	1.67 (1.01, 2.78)	0.0478	
	Both	6/ 11 (54.5)	2.3 (0.2, NE)	2/ 19 (10.5)	NE (1.6, NE)	5.16 (1.04, 25.72)	0.0258	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders	Liver metastases 1							0.9294
	Yes	58/131 (44.3)	NE (2.3, NE)	24/114 (21.1)	NE (NE , NE)	2.13 (1.32, 3.43)	0.0018	
	No	38/ 85 (44.7)	10.3 (4.0, NE)	18/ 79 (22.8)	9.9 (7.7, NE)	1.81 (1.03, 3.19)	0.0381	
	Liver metastases 2							0.9991
	No	38/ 85 (44.7)	10.3 (4.0, NE)	18/ 79 (22.8)	9.9 (7.7, NE)	1.81 (1.03, 3.19)	0.0381	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	53/121 (43.8)	NE (2.3, NE)	24/111 (21.6)	NE (NE , NE)	2.05 (1.26, 3.34)	0.0033	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache	ECOG PS							0.3165
	0	25/111 (22.5)	NE (NE , NE)	4/ 95 (4.2)	NE (NE , NE)	5.20 (1.80, 15.00)	0.0007	
	1	18/105 (17.1)	NE (NE , NE)	1/ 98 (1.0)	NE (7.7, NE)	15.52 (2.06,116.74)	0.0004	
	Prior Use of Irinotecan							0.3423
	Yes	24/109 (22.0)	NE (NE , NE)	4/ 97 (4.1)	NE (7.7, NE)	5.07 (1.75, 14.71)	0.0010	
	No	19/107 (17.8)	NE (NE , NE)	1/ 96 (1.0)	NE (NE , NE)	16.21 (2.16,121.50)	0.0003	
	Cetuximab Source							0.9880
	US-licensed	7/ 28 (25.0)	NE (8.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	36/188 (19.1)	NE (NE , NE)	5/174 (2.9)	NE (NE , NE)	6.26 (2.45, 16.02)	<.0001	
	Region							0.9002
	North America	8/ 29 (27.6)	NE (8.8, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	27/140 (19.3)	NE (NE , NE)	3/116 (2.6)	NE (NE , NE)	7.07 (2.14, 23.37)	0.0002	
	Rest of World	8/ 47 (17.0)	NE (NE , NE)	2/ 58 (3.4)	NE (7.7, NE)	4.40 (0.92, 21.04)	0.0441	
	Number of Prior Regimens							0.6154
	1	23/143 (16.1)	NE (NE , NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	9.49 (2.23, 40.44)	0.0002	
	2+	20/ 73 (27.4)	NE (8.8, NE)	3/ 65 (4.6)	NE (7.7, NE)	5.84 (1.72, 19.81)	0.0015	
	Race							0.5039
	Caucasian	34/181 (18.8)	NE (NE , NE)	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	8.94 (2.74, 29.22)	<.0001	
	Non-Caucasian	7/ 28 (25.0)	NE (NE , NE)	2/ 39 (5.1)	NE (7.7, NE)	4.03 (0.82, 19.79)	0.0653	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.7231
	<65 years	29/134 (21.6)	NE (NE , NE)	4/127 (3.1)	NE (7.7, NE)	6.80 (2.38, 19.42)	<.0001	
	>=65 years	14/ 82 (17.1)	NE (NE , NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE , NE)	9.68 (1.26, 74.31)	0.0078	
	Gender							0.4694
	Male	15/112 (13.4)	NE (NE , NE)	2/ 82 (2.4)	NE (NE , NE)	4.70 (1.07, 20.74)	0.0245	
	Female	28/104 (26.9)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (7.7, NE)	10.18 (3.08, 33.61)	<.0001	
	Number of organs involved at baseline							0.9244
	<=2	25/114 (21.9)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (7.7, NE)	7.00 (2.10, 23.34)	0.0003	
	>=3	18/102 (17.6)	NE (NE , NE)	2/ 89 (2.2)	NE (NE , NE)	7.66 (1.77, 33.10)	0.0014	
	Baseline CEA							0.5155
	>ULN	26/151 (17.2)	NE (NE , NE)	3/157 (1.9)	NE (NE , NE)	8.28 (2.49, 27.50)	<.0001	
	<=ULN	17/ 65 (26.2)	NE (NE , NE)	2/ 36 (5.6)	NE (7.7, NE)	4.61 (1.06, 20.06)	0.0255	
	Baseline CRP							0.8777
	>ULN	8/ 77 (10.4)	NE (NE , NE)	1/ 78 (1.3)	NE (NE , NE)	7.71 (0.96, 61.92)	0.0237	
	<=ULN	34/137 (24.8)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	6.50 (2.29, 18.40)	<.0001	
	Removal status of primary tumor							0.4496
	Complete resection	19/122 (15.6)	NE (NE , NE)	3/108 (2.8)	NE (NE , NE)	5.19 (1.53, 17.65)	0.0035	
	No resection/Partial resection	24/ 94 (25.5)	NE (NE , NE)	2/ 85 (2.4)	NE (7.7, NE)	10.46 (2.46, 44.49)	<.0001	
	Side of tumor							0.7500
	Left	18/ 80 (22.5)	NE (NE , NE)	2/ 62 (3.2)	NE (NE , NE)	6.54 (1.51, 28.37)	0.0041	
	Right	21/109 (19.3)	NE (NE , NE)	2/102 (2.0)	NE (7.7, NE)	9.33 (2.18, 39.98)	0.0003	
	Both	2/ 11 (18.2)	NE (0.3, NE)	1/ 19 (5.3)	NE (3.0, NE)	3.33 (0.30, 36.91)	0.2978	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache	Liver metastases 1							0.9600
	Yes	26/131 (19.8)	NE (NE , NE)	3/114 (2.6)	NE (NE , NE)	7.73 (2.33, 25.62)	<.0001	
	No	17/ 85 (20.0)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE , NE)	6.95 (1.60, 30.28)	0.0028	
	Liver metastases 2							0.9930
	No	17/ 85 (20.0)	NE (NE , NE)	2/ 79 (2.5)	NE (NE , NE)	6.95 (1.60, 30.28)	0.0028	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	23/121 (19.0)	NE (NE , NE)	3/111 (2.7)	NE (NE , NE)	7.38 (2.21, 24.61)	0.0001	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	2/ 8 (25.0)	NE (0.0, NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Restless legs syndrome	ECOG PS							
	0	6/111 (5.4)		0/ 95 (0.0)				
	1	4/105 (3.8)		1/ 98 (1.0)				
	Prior Use of Irinotecan							
	Yes	6/109 (5.5)		0/ 97 (0.0)				
	No	4/107 (3.7)		1/ 96 (1.0)				
	Cetuximab Source							
	US-licensed	4/ 28 (14.3)		1/ 19 (5.3)				
	EU-approved	6/188 (3.2)		0/174 (0.0)				
	Region							
	North America	4/ 29 (13.8)		1/ 19 (5.3)				
	Europe	4/140 (2.9)		0/116 (0.0)				
	Rest of World	2/ 47 (4.3)		0/ 58 (0.0)				
	Number of Prior Regimens							
	1	7/143 (4.9)		1/128 (0.8)				
	2+	3/ 73 (4.1)		0/ 65 (0.0)				
	Race							0.9995
	Caucasian	10/181 (5.5)	NE (NE , NE)	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	6.57 (0.84, 51.62)	0.0396	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							
	<65 years	6/134 (4.5)		0/127 (0.0)				
	>=65 years	4/ 82 (4.9)		1/ 66 (1.5)				
	Gender							
	Male	5/112 (4.5)		0/ 82 (0.0)				
	Female	5/104 (4.8)		1/111 (0.9)				
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	5/114 (4.4)		1/104 (1.0)				
	>=3	5/102 (4.9)		0/ 89 (0.0)				
	Baseline CEA							
	>ULN	7/151 (4.6)		0/157 (0.0)				
	<=ULN	3/ 65 (4.6)		1/ 36 (2.8)				
	Baseline CRP							
	>ULN	2/ 77 (2.6)		0/ 78 (0.0)				
	<=ULN	8/137 (5.8)		1/111 (0.9)				
	Removal status of primary tumor							
	Complete resection	5/122 (4.1)		0/108 (0.0)				
	No resection/Partial resection	5/ 94 (5.3)		1/ 85 (1.2)				
	Side of tumor							
	Left	3/ 80 (3.8)		1/ 62 (1.6)				
	Right	6/109 (5.5)		0/102 (0.0)				
	Both	1/ 11 (9.1)		0/ 19 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Nervous system disorders - PT: Restless legs syndrome	Liver metastases 1							
	Yes	4/131 (3.1)		0/114 (0.0)				
	No	6/ 85 (7.1)		1/ 79 (1.3)				
	Liver metastases 2							
	No	6/ 85 (7.1)		1/ 79 (1.3)				
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)		0/111 (0.0)				
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)		0/ 2 (0.0)				

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Alopecia	ECOG PS							0.9173
	0	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	13/ 95 (13.7)	NE (NE , NE)	0.18 (0.06, 0.50)	0.0003	
	1	3/105 (2.9)	NE (NE , NE)	8/ 98 (8.2)	NE (NE , NE)	0.21 (0.05, 0.81)	0.0133	
	Prior Use of Irinotecan							0.1842
	Yes	3/109 (2.8)	NE (NE , NE)	3/ 97 (3.1)	NE (NE , NE)	0.58 (0.11, 3.04)	0.5190	
	No	6/107 (5.6)	NE (NE , NE)	18/ 96 (18.8)	NE (4.9, NE)	0.14 (0.05, 0.36)	<.0001	
	Cetuximab Source							0.6341
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.33 (0.02, 6.48)	0.4528	
	EU-approved	8/188 (4.3)	NE (NE , NE)	20/174 (11.5)	NE (NE , NE)	0.19 (0.08, 0.44)	<.0001	
	Region							0.6652
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (NE , NE)	0.32 (0.02, 6.23)	0.4343	
	Europe	7/140 (5.0)	NE (NE , NE)	14/116 (12.1)	NE (NE , NE)	0.23 (0.09, 0.59)	0.0011	
	Rest of World	1/ 47 (2.1)	NE (NE , NE)	6/ 58 (10.3)	NE (NE , NE)	0.09 (0.01, 0.79)	0.0092	
	Number of Prior Regimens							0.8490
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	17/128 (13.3)	NE (NE , NE)	0.19 (0.08, 0.48)	0.0001	
	2+	2/ 73 (2.7)	NE (NE , NE)	4/ 65 (6.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.04, 1.29)	0.0718	
	Race							0.9913
	Caucasian	8/181 (4.4)	NE (NE , NE)	18/148 (12.2)	NE (NE , NE)	0.20 (0.08, 0.47)	<.0001	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 39 (7.7)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.8431
	<65 years	5/134 (3.7)	NE (NE , NE)	12/127 (9.4)	NE (NE , NE)	0.21 (0.07, 0.62)	0.0021	
	>=65 years	4/ 82 (4.9)	NE (NE , NE)	9/ 66 (13.6)	NE (4.9, NE)	0.17 (0.05, 0.59)	0.0021	
	Gender							0.4023
	Male	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	7/ 82 (8.5)	NE (NE , NE)	0.12 (0.02, 0.60)	0.0025	
	Female	7/104 (6.7)	NE (NE , NE)	14/111 (12.6)	NE (5.1, NE)	0.25 (0.10, 0.66)	0.0027	
	Number of organs involved at baseline							0.8407
	<=2	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	11/104 (10.6)	NE (5.1, NE)	0.18 (0.06, 0.54)	0.0010	
	>=3	4/102 (3.9)	NE (NE , NE)	10/ 89 (11.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.71)	0.0057	
	Baseline CEA							0.3833
	>ULN	4/151 (2.6)	NE (NE , NE)	15/157 (9.6)	NE (NE , NE)	0.17 (0.06, 0.54)	0.0008	
	<=ULN	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	6/ 36 (16.7)	NE (4.9, NE)	0.25 (0.08, 0.83)	0.0146	
	Baseline CRP							0.6999
	>ULN	2/ 77 (2.6)	NE (NE , NE)	8/ 78 (10.3)	NE (5.1, NE)	0.17 (0.04, 0.83)	0.0140	
	<=ULN	7/137 (5.1)	NE (NE , NE)	13/111 (11.7)	NE (NE , NE)	0.20 (0.08, 0.53)	0.0004	
	Removal status of primary tumor							0.3290
	Complete resection	7/122 (5.7)	NE (NE , NE)	12/108 (11.1)	NE (NE , NE)	0.25 (0.09, 0.65)	0.0027	
	No resection/Partial resection	2/ 94 (2.1)	NE (NE , NE)	9/ 85 (10.6)	NE (NE , NE)	0.12 (0.02, 0.56)	0.0017	
	Side of tumor							0.9174
	Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	6/ 62 (9.7)	NE (3.7, NE)	0.17 (0.04, 0.69)	0.0062	
	Right	6/109 (5.5)	NE (NE , NE)	11/102 (10.8)	NE (NE , NE)	0.28 (0.10, 0.79)	0.0110	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 19 (10.5)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Alopecia	Liver metastases 1							0.6738
	Yes	3/131 (2.3)	NE (NE , NE)	7/114 (6.1)	NE (NE , NE)	0.18 (0.04, 0.76)	0.0109	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	14/ 79 (17.7)	NE (NE , NE)	0.25 (0.09, 0.66)	0.0028	
	Liver metastases 2							0.9814
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	14/ 79 (17.7)	NE (NE , NE)	0.25 (0.09, 0.66)	0.0028	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	0.21 (0.05, 0.93)	0.0277	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dermatitis acneiform	ECOG PS							0.5686
	0	32/111 (28.8)	NE (13.0, NE)	37/ 95 (38.9)	NE (2.1, NE)	0.52 (0.32, 0.85)	0.0080	
	1	32/105 (30.5)	NE (NE , NE)	35/ 98 (35.7)	NE (NE , NE)	0.67 (0.41, 1.08)	0.1020	
	Prior Use of Irinotecan							0.0902
	Yes	28/109 (25.7)	13.0 (13.0, NE)	40/ 97 (41.2)	3.7 (1.6, NE)	0.42 (0.25, 0.69)	0.0004	
	No	36/107 (33.6)	NE (NE , NE)	32/ 96 (33.3)	NE (3.4, NE)	0.82 (0.51, 1.33)	0.4259	
	Cetuximab Source							0.7204
	US-licensed	9/ 28 (32.1)	NE (1.9, NE)	9/ 19 (47.4)	NE (0.5, NE)	0.50 (0.19, 1.27)	0.1405	
	EU-approved	55/188 (29.3)	NE (13.0, NE)	63/174 (36.2)	NE (3.4, NE)	0.61 (0.42, 0.88)	0.0074	
	Region							0.8288
	North America	9/ 29 (31.0)	NE (2.8, NE)	9/ 19 (47.4)	NE (0.5, NE)	0.48 (0.19, 1.22)	0.1173	
	Europe	41/140 (29.3)	NE (13.0, NE)	44/116 (37.9)	NE (2.8, NE)	0.59 (0.38, 0.91)	0.0155	
	Rest of World	14/ 47 (29.8)	NE (5.9, NE)	19/ 58 (32.8)	NE (NE , NE)	0.64 (0.32, 1.30)	0.2173	
	Number of Prior Regimens							0.2186
	1	47/143 (32.9)	13.0 (13.0, NE)	48/128 (37.5)	NE (2.8, NE)	0.69 (0.46, 1.04)	0.0801	
	2+	17/ 73 (23.3)	NE (NE , NE)	24/ 65 (36.9)	NE (2.1, NE)	0.44 (0.23, 0.83)	0.0094	
	Race							0.5627
	Caucasian	58/181 (32.0)	NE (13.0, NE)	57/148 (38.5)	NE (2.8, NE)	0.64 (0.44, 0.93)	0.0189	
	Non-Caucasian	6/ 28 (21.4)	NE (6.3, NE)	13/ 39 (33.3)	NE (0.8, NE)	0.44 (0.16, 1.20)	0.1013	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.0300
	<65 years	41/134 (30.6)	13.0 (13.0, NE)	58/127 (45.7)	NE (0.8, NE)	0.48 (0.32, 0.73)	0.0004	
	>=65 years	23/ 82 (28.0)	NE (NE , NE)	14/ 66 (21.2)	NE (3.7, NE)	1.05 (0.53, 2.06)	0.8940	
	Gender							0.5842
	Male	35/112 (31.3)	NE (8.6, NE)	30/ 82 (36.6)	NE (2.8, NE)	0.65 (0.40, 1.06)	0.0850	
	Female	29/104 (27.9)	13.0 (13.0, NE)	42/111 (37.8)	NE (3.4, NE)	0.55 (0.34, 0.89)	0.0142	
	Number of organs involved at baseline							0.6790
	<=2	36/114 (31.6)	13.0 (13.0, NE)	38/104 (36.5)	NE (NE , NE)	0.67 (0.42, 1.06)	0.0883	
	>=3	28/102 (27.5)	NE (NE , NE)	34/ 89 (38.2)	3.7 (2.8, NE)	0.52 (0.31, 0.87)	0.0116	
	Baseline CEA							0.5774
	>ULN	42/151 (27.8)	NE (NE , NE)	55/157 (35.0)	NE (3.7, NE)	0.60 (0.40, 0.90)	0.0125	
	<=ULN	22/ 65 (33.8)	13.0 (8.6, NE)	17/ 36 (47.2)	3.4 (0.4, NE)	0.51 (0.27, 0.97)	0.0385	
	Baseline CRP							0.2412
	>ULN	21/ 77 (27.3)	NE (NE , NE)	22/ 78 (28.2)	NE (3.4, NE)	0.76 (0.42, 1.39)	0.3797	
	<=ULN	43/137 (31.4)	NE (13.0, NE)	48/111 (43.2)	NE (1.4, NE)	0.54 (0.35, 0.82)	0.0032	
	Removal status of primary tumor							0.5047
	Complete resection	39/122 (32.0)	NE (NE , NE)	40/108 (37.0)	NE (2.8, NE)	0.64 (0.41, 1.00)	0.0514	
	No resection/Partial resection	25/ 94 (26.6)	13.0 (13.0, NE)	32/ 85 (37.6)	NE (1.6, NE)	0.54 (0.31, 0.91)	0.0205	
	Side of tumor							0.3761
	Left	29/ 80 (36.3)	NE (8.6, NE)	21/ 62 (33.9)	NE (NE , NE)	0.88 (0.50, 1.55)	0.6737	
	Right	33/109 (30.3)	13.0 (13.0, NE)	42/102 (41.2)	3.7 (1.5, NE)	0.51 (0.32, 0.81)	0.0042	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	6/ 19 (31.6)	NE (1.6, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dermatitis acneiform	Liver metastases 1							0.7380
	Yes	37/131 (28.2)	NE (NE , NE)	41/114 (36.0)	NE (NE , NE)	0.60 (0.38, 0.94)	0.0241	
	No	27/ 85 (31.8)	13.0 (13.0, NE)	31/ 79 (39.2)	NE (2.8, NE)	0.62 (0.37, 1.05)	0.0753	
	Liver metastases 2							0.3997
	No	27/ 85 (31.8)	13.0 (13.0, NE)	31/ 79 (39.2)	NE (2.8, NE)	0.62 (0.37, 1.05)	0.0753	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	33/121 (27.3)	NE (NE , NE)	39/111 (35.1)	NE (NE , NE)	0.59 (0.37, 0.94)	0.0265	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	3/ 8 (37.5)	NE (0.3, NE)	2/ 2 (100.0)	0.5 (0.2, 0.8)	0.26 (0.04, 1.57)	0.1139	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	ECOG PS							0.2184
	0	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	9/ 95 (9.5)	NE (NE , NE)	0.25 (0.08, 0.84)	0.0166	
	1	6/105 (5.7)	NE (NE , NE)	6/ 98 (6.1)	NE (NE , NE)	0.65 (0.20, 2.06)	0.4637	
	Prior Use of Irinotecan							0.5029
	Yes	2/109 (1.8)	NE (NE , NE)	5/ 97 (5.2)	NE (NE , NE)	0.28 (0.05, 1.47)	0.1099	
	No	8/107 (7.5)	NE (NE , NE)	10/ 96 (10.4)	NE (NE , NE)	0.45 (0.17, 1.19)	0.1000	
	Cetuximab Source							0.9906
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	9/188 (4.8)	NE (NE , NE)	15/174 (8.6)	NE (NE , NE)	0.36 (0.16, 0.85)	0.0153	
	Region							0.9290
	North America	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	6/140 (4.3)	NE (NE , NE)	8/116 (6.9)	NE (NE , NE)	0.41 (0.14, 1.21)	0.0960	
	Rest of World	3/ 47 (6.4)	NE (NE , NE)	7/ 58 (12.1)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.41)	0.1272	
	Number of Prior Regimens							0.3081
	1	7/143 (4.9)	NE (NE , NE)	13/128 (10.2)	NE (NE , NE)	0.33 (0.13, 0.84)	0.0157	
	2+	3/ 73 (4.1)	NE (NE , NE)	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	0.88 (0.14, 5.38)	0.8914	
	Race							0.6695
	Caucasian	8/181 (4.4)	NE (NE , NE)	10/148 (6.8)	NE (NE , NE)	0.44 (0.17, 1.14)	0.0829	
	Non-Caucasian	2/ 28 (7.1)	NE (NE , NE)	5/ 39 (12.8)	NE (NE , NE)	0.38 (0.07, 1.97)	0.2305	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.5457
	<65 years	5/134 (3.7)	NE (NE , NE)	10/127 (7.9)	NE (NE , NE)	0.30 (0.10, 0.90)	0.0233	
	>=65 years	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	5/ 66 (7.6)	NE (NE , NE)	0.60 (0.17, 2.11)	0.4206	
	Gender							0.3205
	Male	2/112 (1.8)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	0.23 (0.04, 1.21)	0.0597	
	Female	8/104 (7.7)	NE (NE , NE)	10/111 (9.0)	NE (NE , NE)	0.52 (0.20, 1.36)	0.1758	
	Number of organs involved at baseline							0.7145
	<=2	7/114 (6.1)	NE (NE , NE)	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	0.39 (0.14, 1.10)	0.0664	
	>=3	3/102 (2.9)	NE (NE , NE)	6/ 89 (6.7)	NE (NE , NE)	0.36 (0.09, 1.44)	0.1324	
	Baseline CEA							0.5928
	>ULN	5/151 (3.3)	NE (NE , NE)	11/157 (7.0)	NE (NE , NE)	0.33 (0.11, 0.97)	0.0352	
	<=ULN	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	4/ 36 (11.1)	NE (NE , NE)	0.50 (0.13, 1.88)	0.2948	
	Baseline CRP							0.0230
	>ULN	5/ 77 (6.5)	NE (NE , NE)	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	1.60 (0.31, 8.37)	0.5728	
	<=ULN	5/137 (3.6)	NE (NE , NE)	12/111 (10.8)	NE (NE , NE)	0.23 (0.08, 0.68)	0.0043	
	Removal status of primary tumor							0.4771
	Complete resection	7/122 (5.7)	NE (NE , NE)	8/108 (7.4)	NE (NE , NE)	0.53 (0.19, 1.50)	0.2242	
	No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (NE , NE)	7/ 85 (8.2)	NE (NE , NE)	0.27 (0.07, 1.05)	0.0434	
	Side of tumor							0.5379
	Left	2/ 80 (2.5)	NE (NE , NE)	5/ 62 (8.1)	NE (NE , NE)	0.20 (0.04, 1.09)	0.0416	
	Right	7/109 (6.4)	NE (NE , NE)	7/102 (6.9)	NE (NE , NE)	0.58 (0.20, 1.71)	0.3166	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 19 (15.8)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Liver metastases 1							0.8201
	Yes	4/131 (3.1)	NE (NE , NE)	6/114 (5.3)	NE (NE , NE)	0.48 (0.13, 1.70)	0.2419	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.41 (0.14, 1.19)	0.0907	
	Liver metastases 2							0.9845
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.41 (0.14, 1.19)	0.0907	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	4/121 (3.3)	NE (NE , NE)	6/111 (5.4)	NE (NE , NE)	0.50 (0.14, 1.78)	0.2760	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin fissures	ECOG PS							0.5946
	0	8/111 (7.2)	NE (NE , NE)	10/ 95 (10.5)	NE (6.2, NE)	0.30 (0.11, 0.81)	0.0122	
	1	1/105 (1.0)	NE (NE , NE)	3/ 98 (3.1)	NE (NE , NE)	0.15 (0.02, 1.55)	0.0726	
	Prior Use of Irinotecan							0.9625
	Yes	5/109 (4.6)	NE (NE , NE)	7/ 97 (7.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.71)	0.0066	
	No	4/107 (3.7)	NE (NE , NE)	6/ 96 (6.3)	NE (NE , NE)	0.35 (0.09, 1.29)	0.1011	
	Cetuximab Source							0.9997
	US-licensed	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	9/188 (4.8)	NE (NE , NE)	13/174 (7.5)	NE (NE , NE)	0.30 (0.12, 0.72)	0.0046	
	Region							1.0000
	North America	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	9/140 (6.4)	NE (NE , NE)	13/116 (11.2)	NE (6.2, NE)	0.25 (0.10, 0.62)	0.0015	
	Rest of World	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 58 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Number of Prior Regimens							0.1432
	1	5/143 (3.5)	NE (NE , NE)	11/128 (8.6)	NE (NE , NE)	0.21 (0.07, 0.62)	0.0022	
	2+	4/ 73 (5.5)	NE (9.7, NE)	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	0.55 (0.10, 3.20)	0.5052	
	Race							0.9996
	Caucasian	6/181 (3.3)	NE (NE , NE)	11/148 (7.4)	NE (NE , NE)	0.23 (0.08, 0.65)	0.0028	
	Non-Caucasian	0/ 28 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9875
	<65 years	9/134 (6.7)	NE (NE , NE)	6/127 (4.7)	NE (NE , NE)	0.67 (0.23, 1.93)	0.4527	
	>=65 years	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	7/ 66 (10.6)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Gender							0.6697
	Male	3/112 (2.7)	NE (NE , NE)	5/ 82 (6.1)	NE (NE , NE)	0.25 (0.06, 1.09)	0.0482	
	Female	6/104 (5.8)	NE (NE , NE)	8/111 (7.2)	NE (6.2, NE)	0.32 (0.11, 0.96)	0.0338	
	Number of organs involved at baseline							0.1972
	<=2	5/114 (4.4)	NE (NE , NE)	3/104 (2.9)	NE (6.2, NE)	0.44 (0.10, 1.95)	0.2670	
	>=3	4/102 (3.9)	NE (NE , NE)	10/ 89 (11.2)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.71)	0.0058	
	Baseline CEA							0.5119
	>ULN	7/151 (4.6)	NE (NE , NE)	12/157 (7.6)	NE (6.2, NE)	0.25 (0.10, 0.68)	0.0037	
	<=ULN	2/ 65 (3.1)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	0.55 (0.05, 6.64)	0.6321	
	Baseline CRP							0.9539
	>ULN	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)	2/ 78 (2.6)	NE (NE , NE)	0.42 (0.04, 4.64)	0.4655	
	<=ULN	8/137 (5.8)	NE (NE , NE)	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	0.24 (0.10, 0.63)	0.0018	
	Removal status of primary tumor							0.2359
	Complete resection	6/122 (4.9)	NE (NE , NE)	5/108 (4.6)	NE (NE , NE)	0.42 (0.13, 1.44)	0.1579	
	No resection/Partial resection	3/ 94 (3.2)	NE (NE , NE)	8/ 85 (9.4)	NE (6.2, NE)	0.18 (0.05, 0.72)	0.0073	
	Side of tumor							0.6848
	Left	3/ 80 (3.8)	NE (NE , NE)	2/ 62 (3.2)	NE (NE , NE)	0.60 (0.10, 3.76)	0.5803	
	Right	5/109 (4.6)	NE (NE , NE)	9/102 (8.8)	NE (6.2, NE)	0.21 (0.07, 0.66)	0.0039	
	Both	0/ 11 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 19 (5.3)	NE (1.9, NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin fissures	Liver metastases 1							0.7101
	Yes	3/131 (2.3)	NE (NE , NE)	4/114 (3.5)	NE (NE , NE)	0.18 (0.04, 0.90)	0.0234	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.38 (0.13, 1.10)	0.0639	
	Liver metastases 2							0.9443
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	9/ 79 (11.4)	NE (NE , NE)	0.38 (0.13, 1.10)	0.0639	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	3/121 (2.5)	NE (NE , NE)	4/111 (3.6)	NE (NE , NE)	0.19 (0.04, 0.92)	0.0261	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin hyperpigmentation	ECOG PS							0.9900
	0	11/111 (9.9)	NE (NE , NE)	2/ 95 (2.1)	NE (NE , NE)	3.67 (0.81, 16.65)	0.0717	
	1	5/105 (4.8)	NE (NE , NE)	0/ 98 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Prior Use of Irinotecan							0.9892
	Yes	11/109 (10.1)	NE (NE , NE)	0/ 97 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	No	5/107 (4.7)	NE (NE , NE)	2/ 96 (2.1)	NE (NE , NE)	1.79 (0.34, 9.35)	0.4820	
	Cetuximab Source							0.9936
	US-licensed	1/ 28 (3.6)	NE (NE , NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	EU-approved	15/188 (8.0)	NE (NE , NE)	2/174 (1.1)	NE (NE , NE)	5.40 (1.23, 23.71)	0.0123	
	Region							
	North America	1/ 29 (3.4)		0/ 19 (0.0)				
	Europe	7/140 (5.0)		2/116 (1.7)				
	Rest of World	8/ 47 (17.0)		0/ 58 (0.0)				
	Number of Prior Regimens							0.9912
	1	11/143 (7.7)	NE (NE , NE)	2/128 (1.6)	NE (NE , NE)	3.78 (0.83, 17.15)	0.0643	
	2+	5/ 73 (6.8)	NE (NE , NE)	0/ 65 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Race							0.9924
	Caucasian	11/181 (6.1)	NE (NE , NE)	2/148 (1.4)	NE (NE , NE)	3.29 (0.72, 14.97)	0.1022	
	Non-Caucasian	5/ 28 (17.9)	NE (NE , NE)	0/ 39 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Age <65 years vs. >=65 years							0.9870
	<65 years	15/134 (11.2)	NE (NE , NE)	0/127 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	>=65 years	1/ 82 (1.2)	NE (NE , NE)	2/ 66 (3.0)	NE (NE , NE)	0.19 (0.02, 2.13)	0.1328	
	Gender							0.9898
	Male	7/112 (6.3)	NE (NE , NE)	0/ 82 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Female	9/104 (8.7)	NE (NE , NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	3.63 (0.78, 16.94)	0.0796	
	Number of organs involved at baseline							
	<=2	8/114 (7.0)		1/104 (1.0)				
	>=3	8/102 (7.8)		1/ 89 (1.1)				
	Baseline CEA							0.3734
	>ULN	11/151 (7.3)	NE (NE , NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	8.72 (1.12, 67.81)	0.0128	
	<=ULN	5/ 65 (7.7)	NE (NE , NE)	1/ 36 (2.8)	NE (NE , NE)	2.36 (0.27, 20.35)	0.4202	
	Baseline CRP							0.9925
	>ULN	1/ 77 (1.3)	NE (NE , NE)	0/ 78 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	<=ULN	15/137 (10.9)	NE (NE , NE)	2/111 (1.8)	NE (NE , NE)	4.96 (1.13, 21.81)	0.0187	
	Removal status of primary tumor							0.7300
	Complete resection	10/122 (8.2)	NE (NE , NE)	1/108 (0.9)	NE (NE , NE)	6.79 (0.86, 53.40)	0.0353	
	No resection/Partial resection	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)	1/ 85 (1.2)	NE (NE , NE)	4.35 (0.52, 36.29)	0.1385	
	Side of tumor							0.8656
	Left	10/ 80 (12.5)	NE (NE , NE)	1/ 62 (1.6)	NE (NE , NE)	6.99 (0.89, 54.79)	0.0314	
	Right	4/109 (3.7)	NE (NE , NE)	1/102 (1.0)	NE (NE , NE)	2.36 (0.26, 21.43)	0.4307	
	Both	1/ 11 (9.1)	NE (0.7, NE)	0/ 19 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

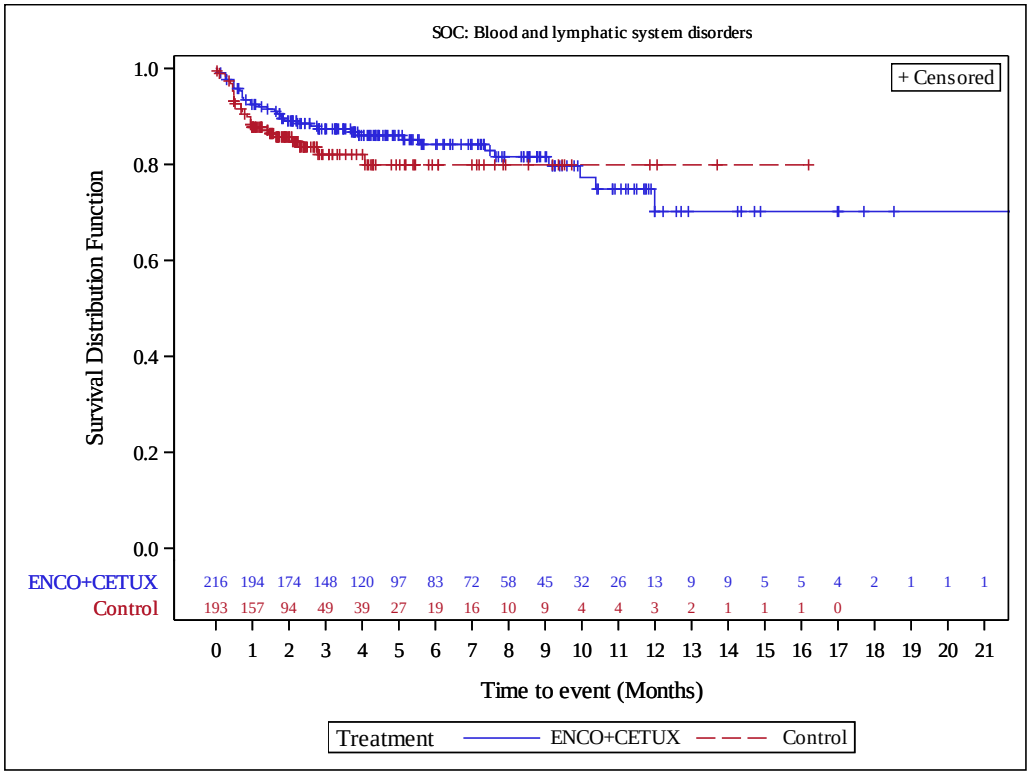
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Set)

SOC / PT	Subgroup Level	ENCO+CETUX(N=216) n/ N (%)	ENCO+CETUX(N=216) Median (95% CI)	Control(N=193) n/ N (%)	Control(N=193) Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	log-rank p-Value	p-Value for interaction
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin hyperpigmentation	Liver metastases 1							0.8916
	Yes	10/131 (7.6)	NE (NE , NE)	1/114 (0.9)	NE (NE , NE)	5.81 (0.74, 45.82)	0.0594	
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.14 (0.62, 42.82)	0.0914	
	Liver metastases 2							0.9856
	No	6/ 85 (7.1)	NE (NE , NE)	1/ 79 (1.3)	NE (NE , NE)	5.14 (0.62, 42.82)	0.0914	
	Yes and both AST and ALT < 3 x ULN	10/121 (8.3)	NE (NE , NE)	1/111 (0.9)	NE (NE , NE)	6.11 (0.77, 48.19)	0.0509	
	Yes and AST and/or ALT >= 3 x ULN	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 2 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

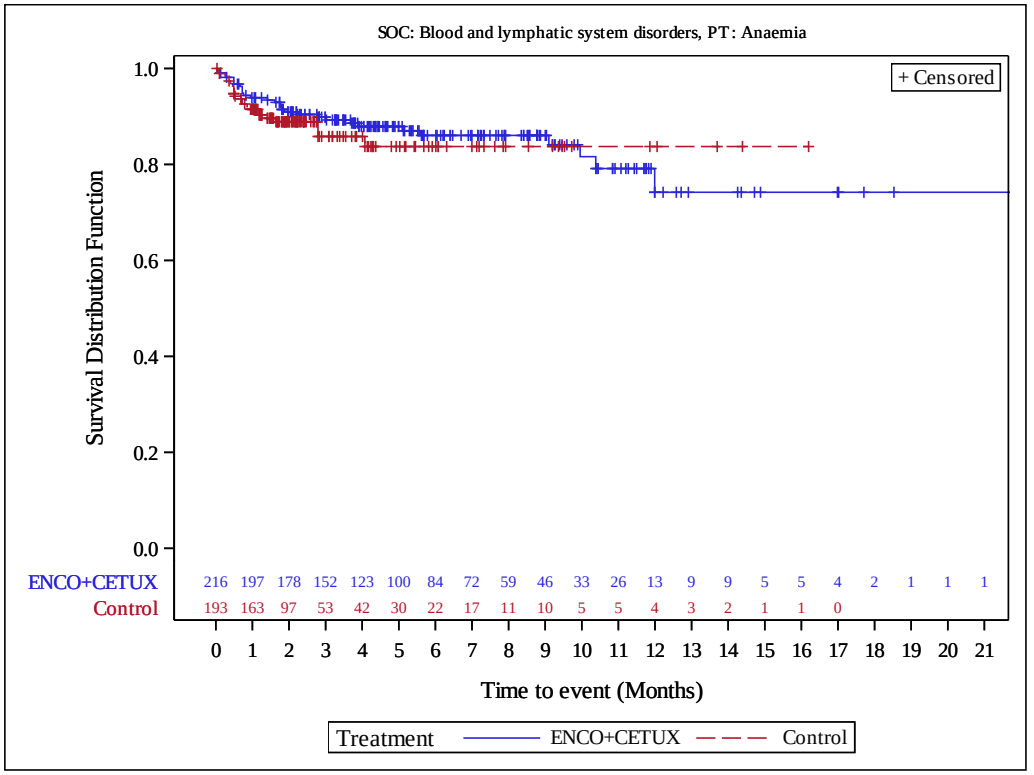
Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V21.0; Grade is based on CTCAE 4.03.
Median calculated using Kaplan-Meier method.
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as ENCO+CETUX vs. Control.
2-sided log-rank test was used.
p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



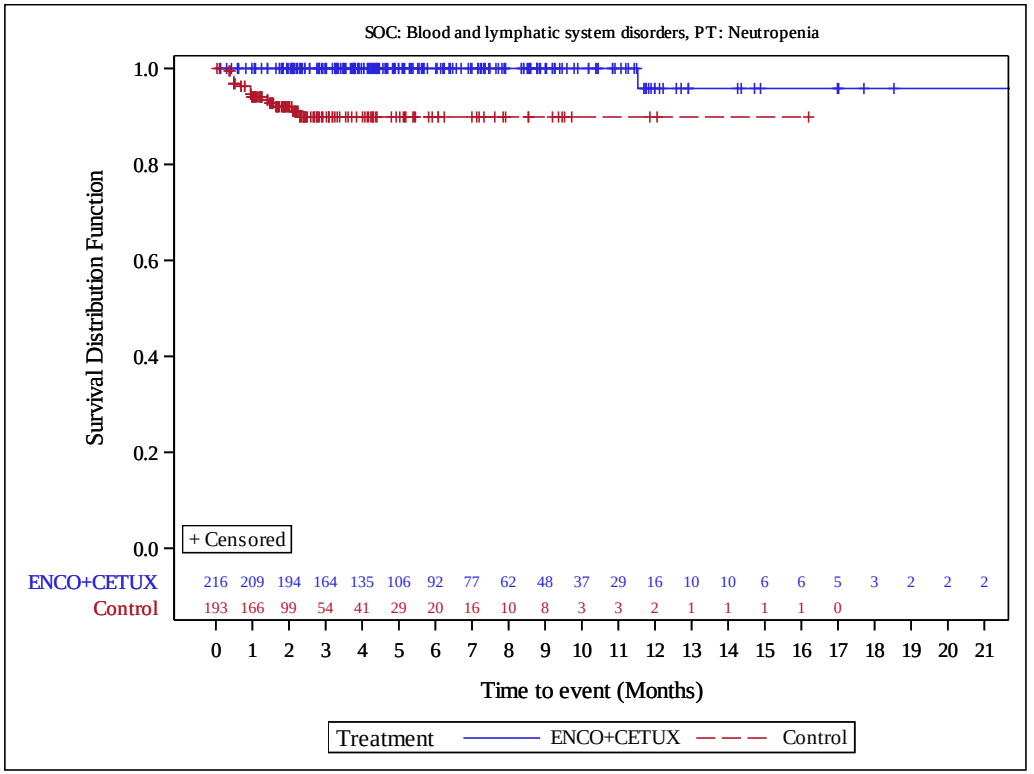
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



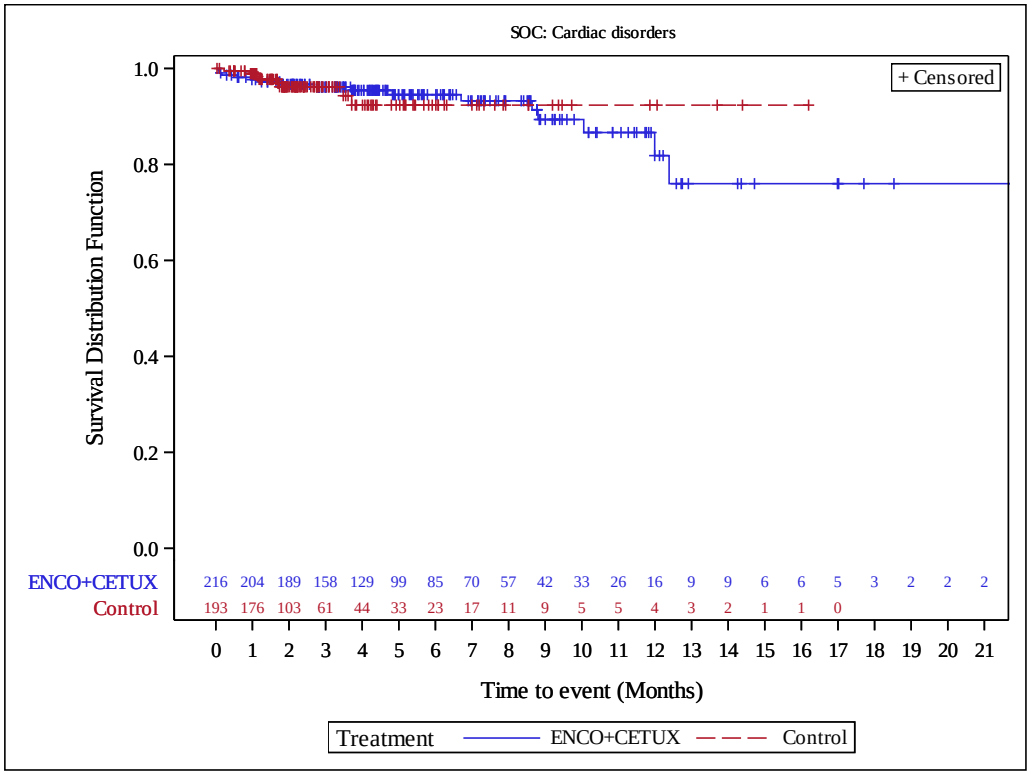
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



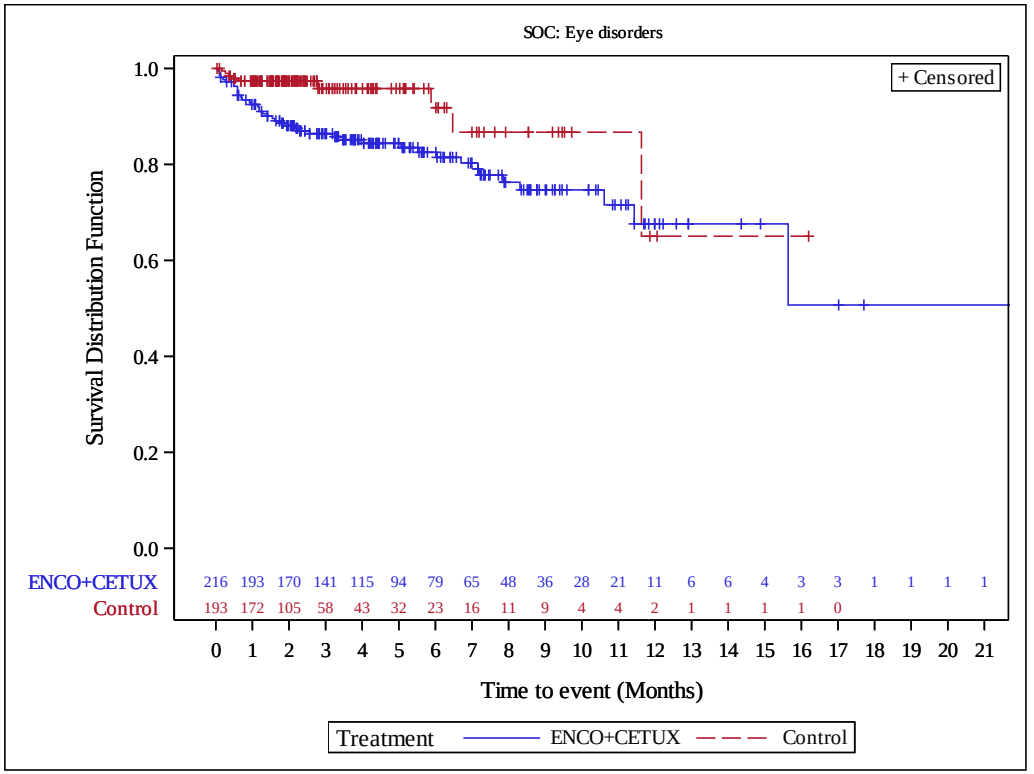
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



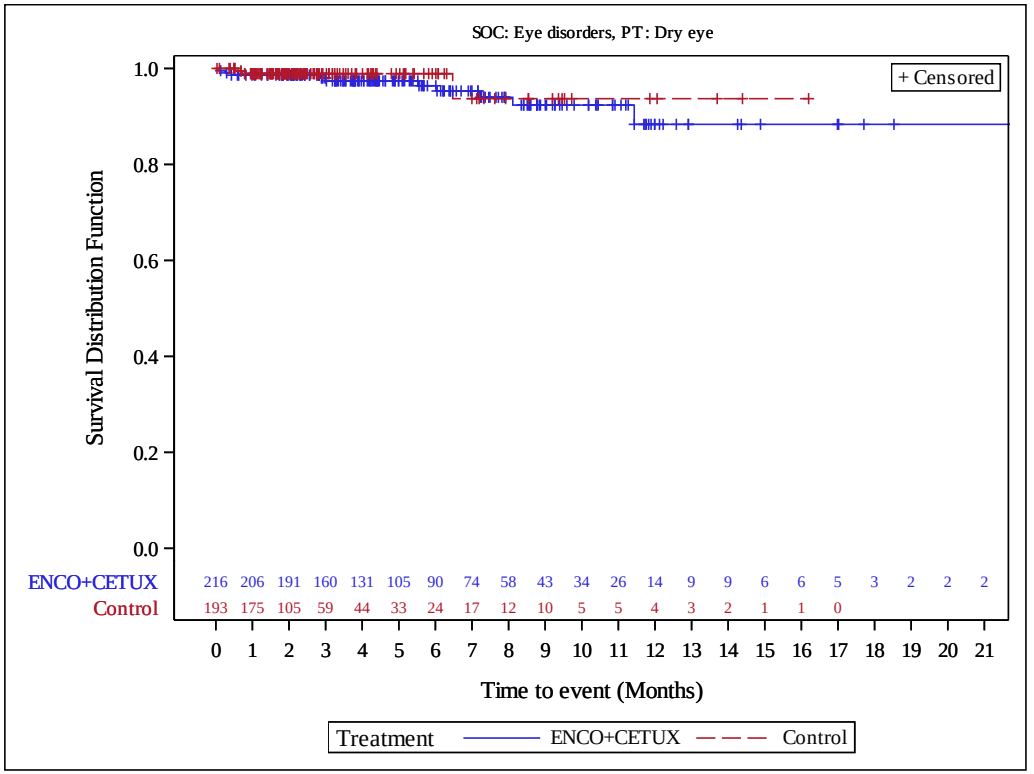
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



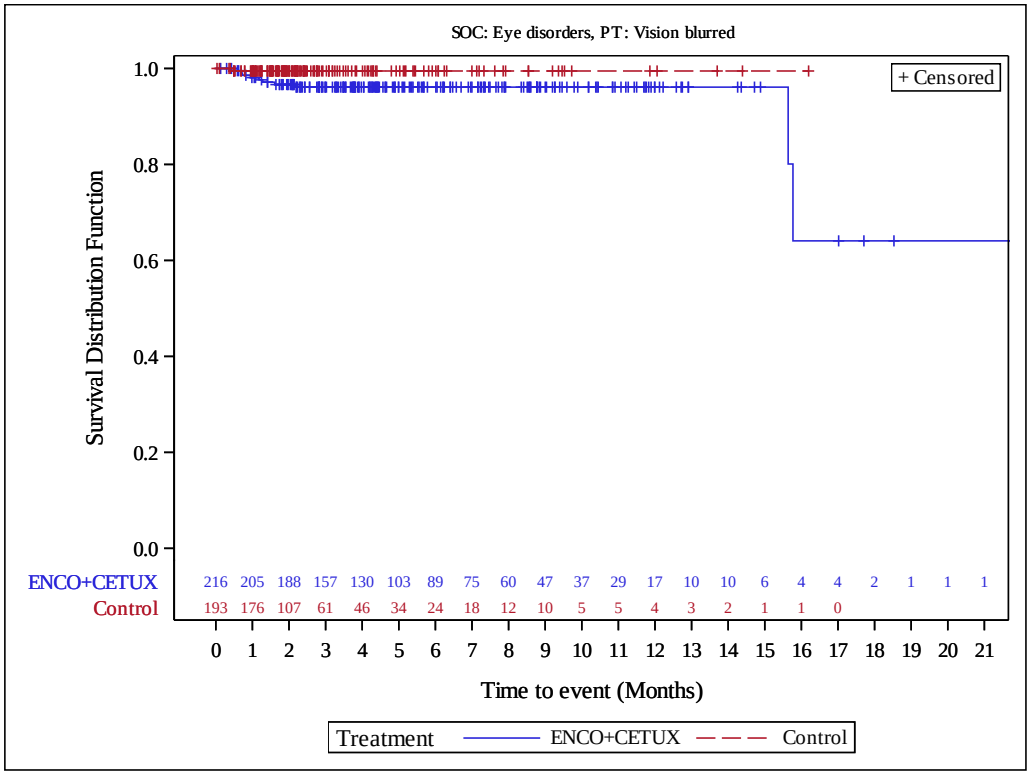
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



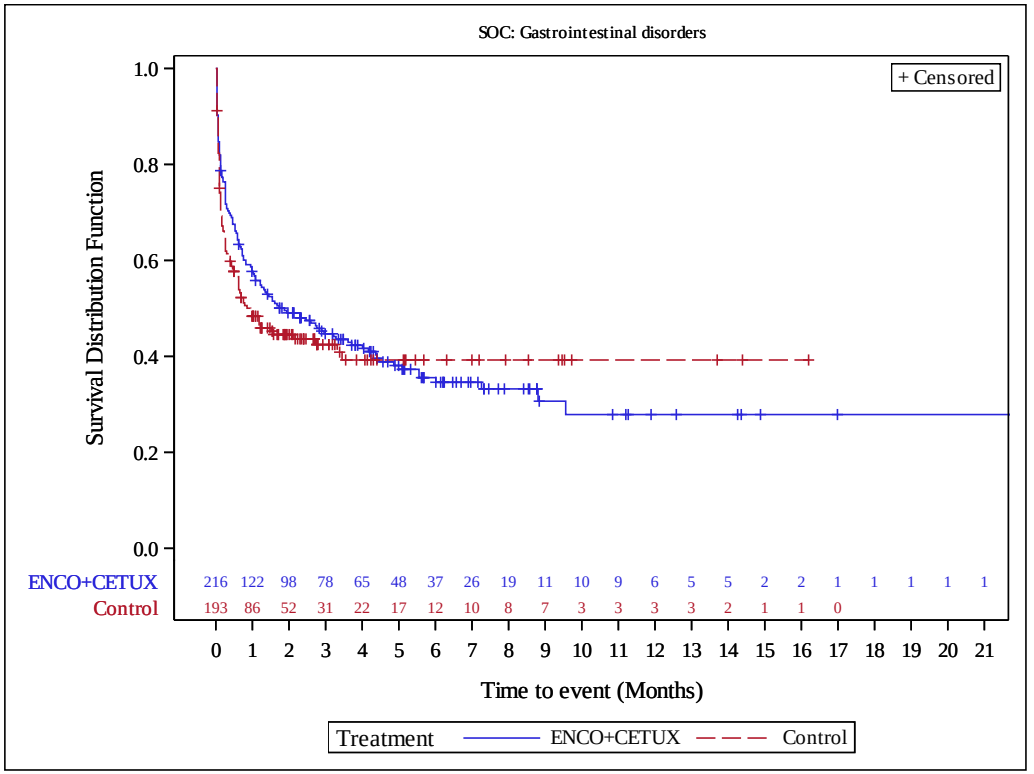
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



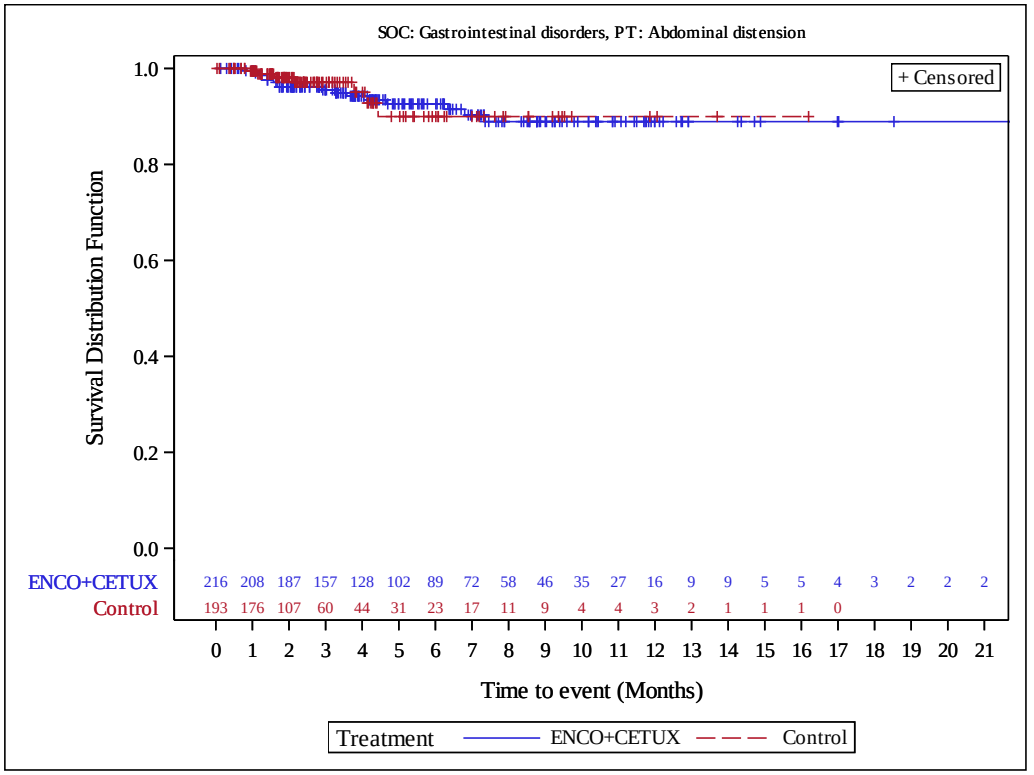
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



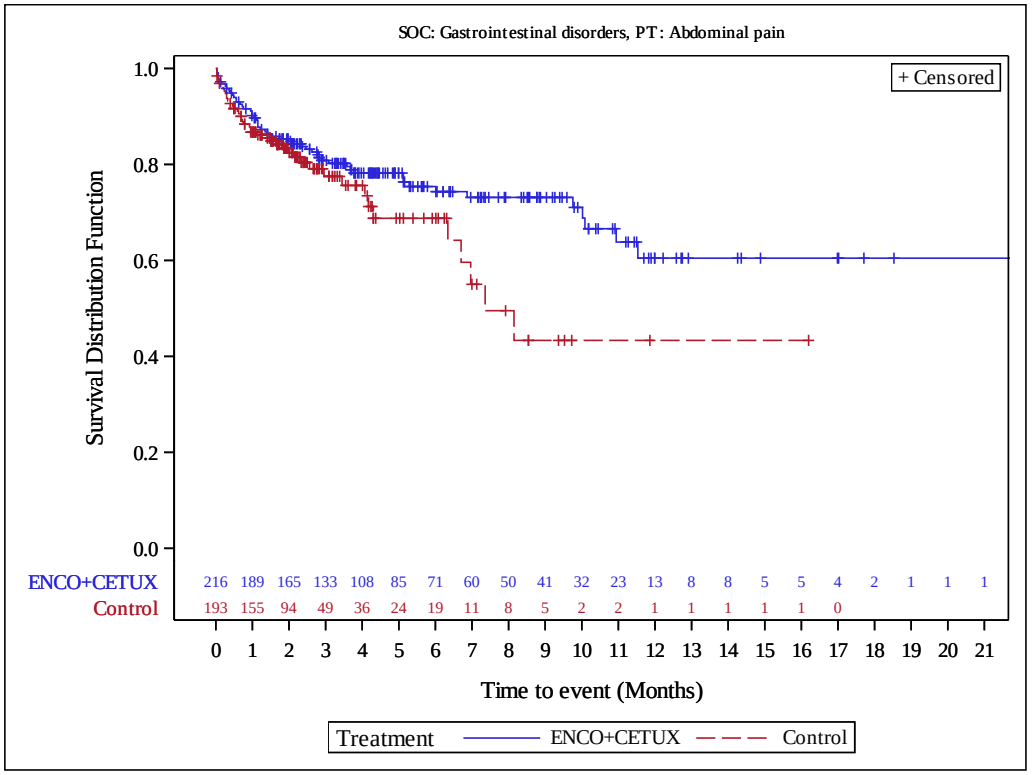
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



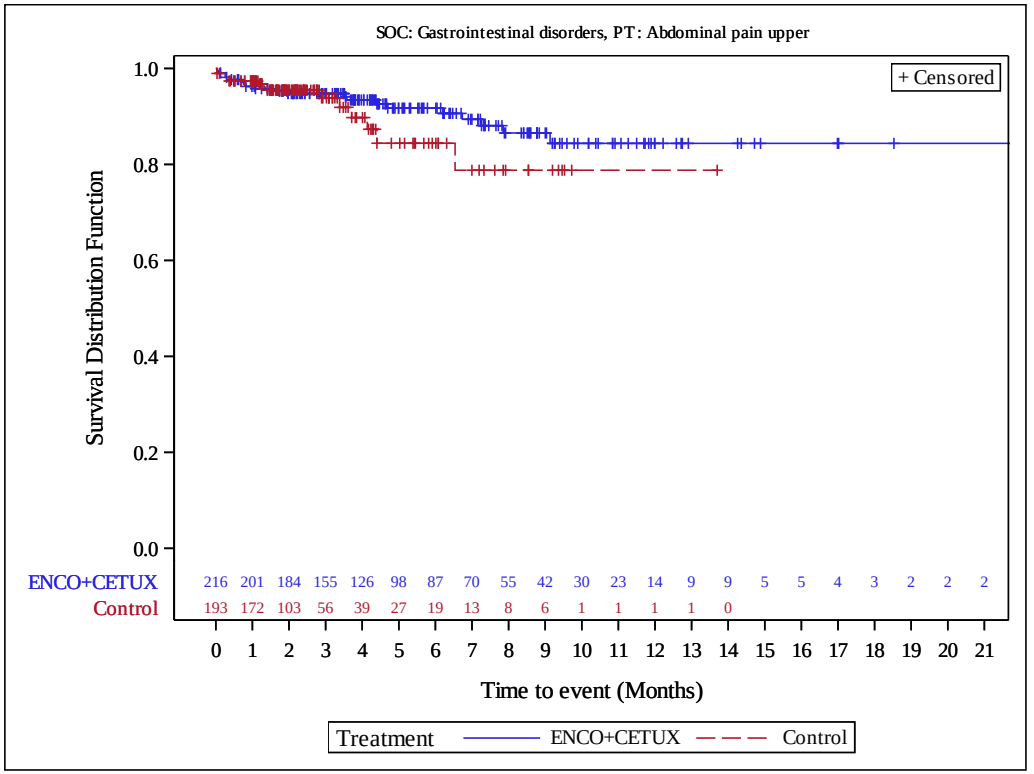
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



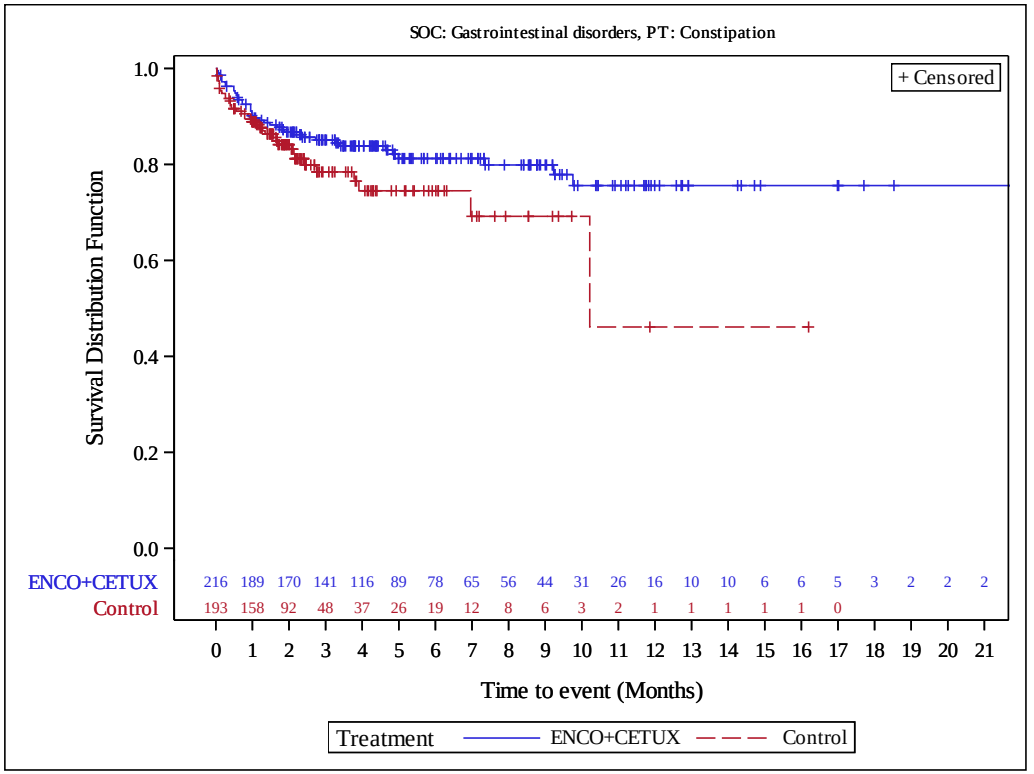
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



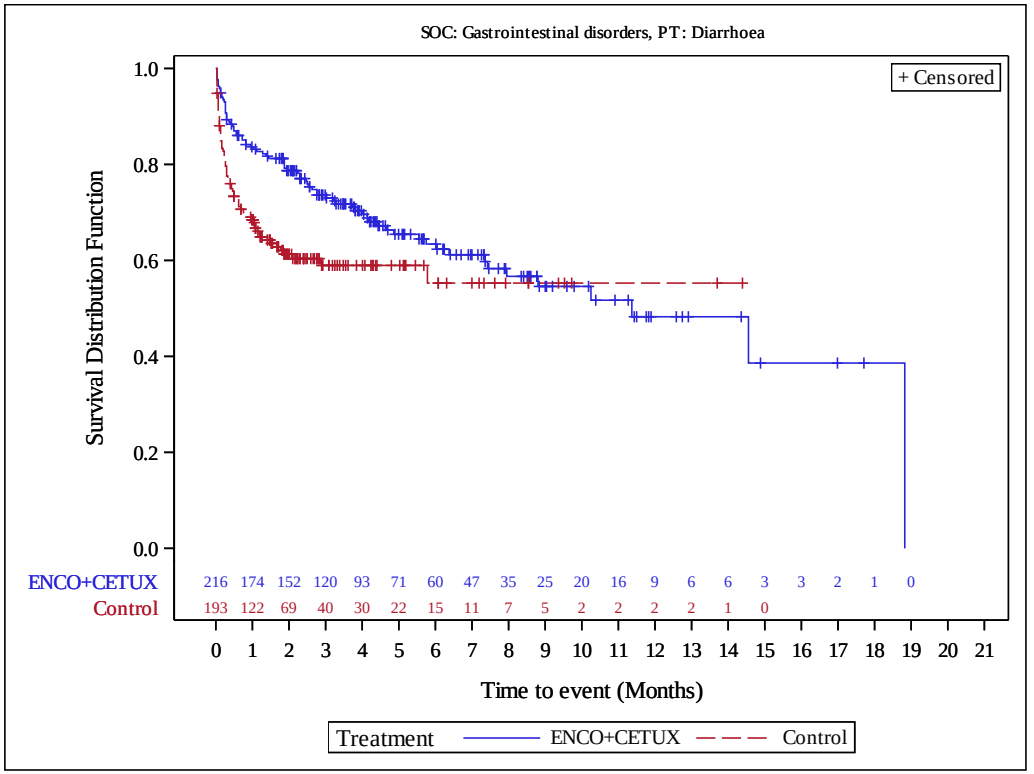
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



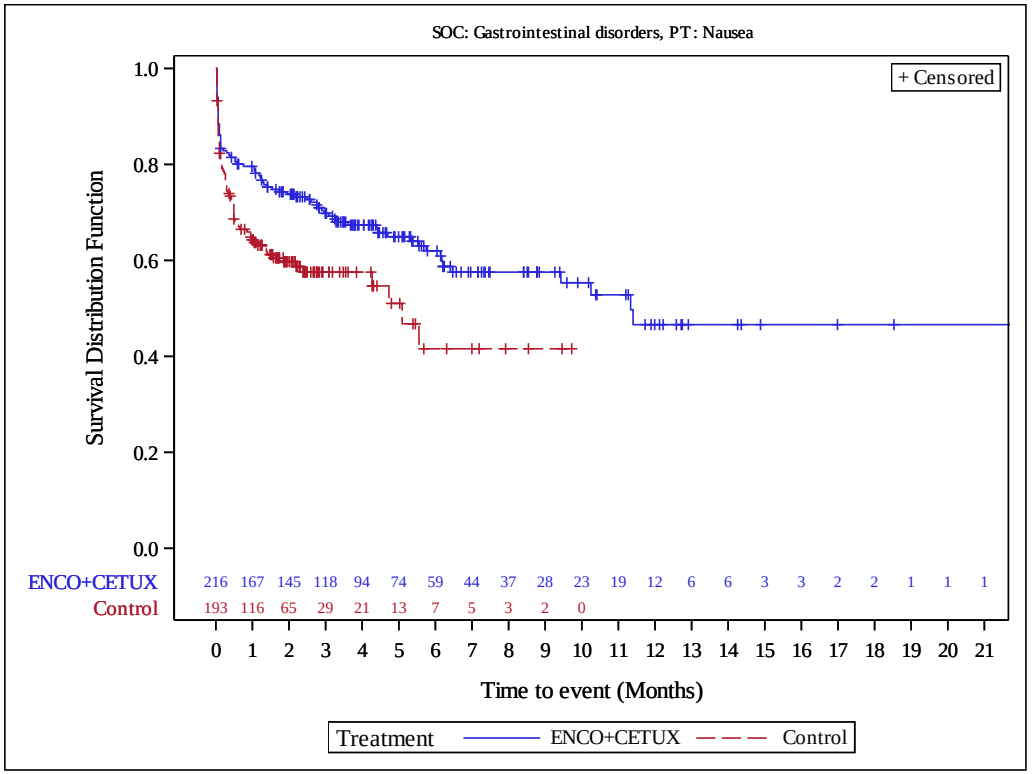
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



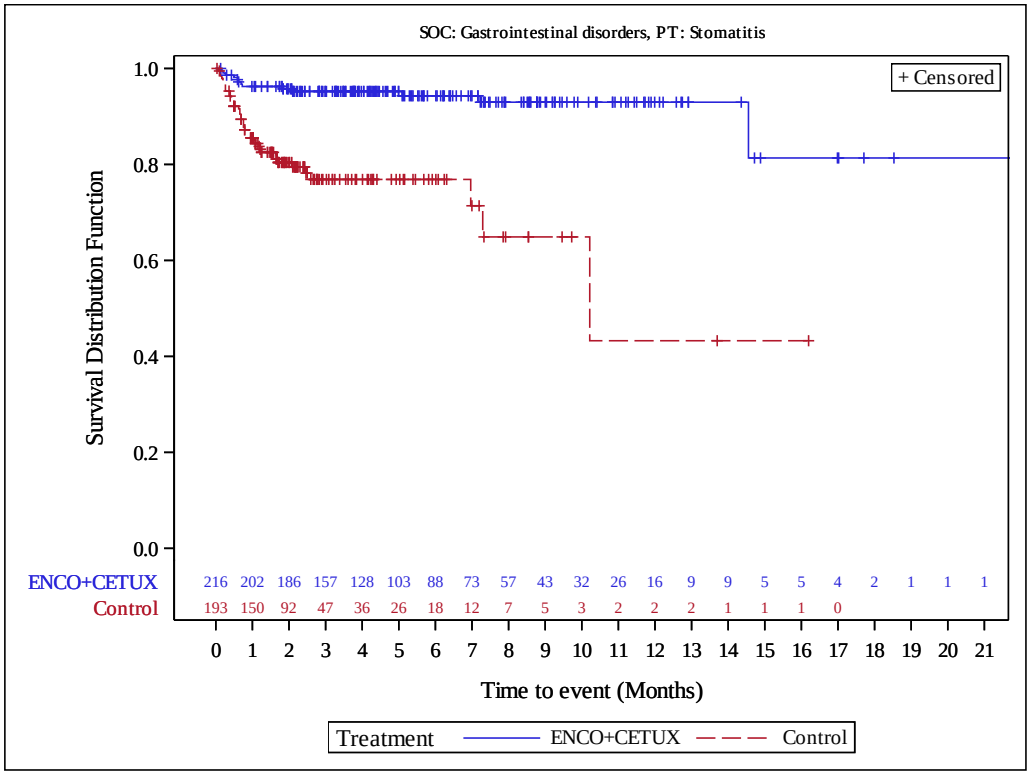
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



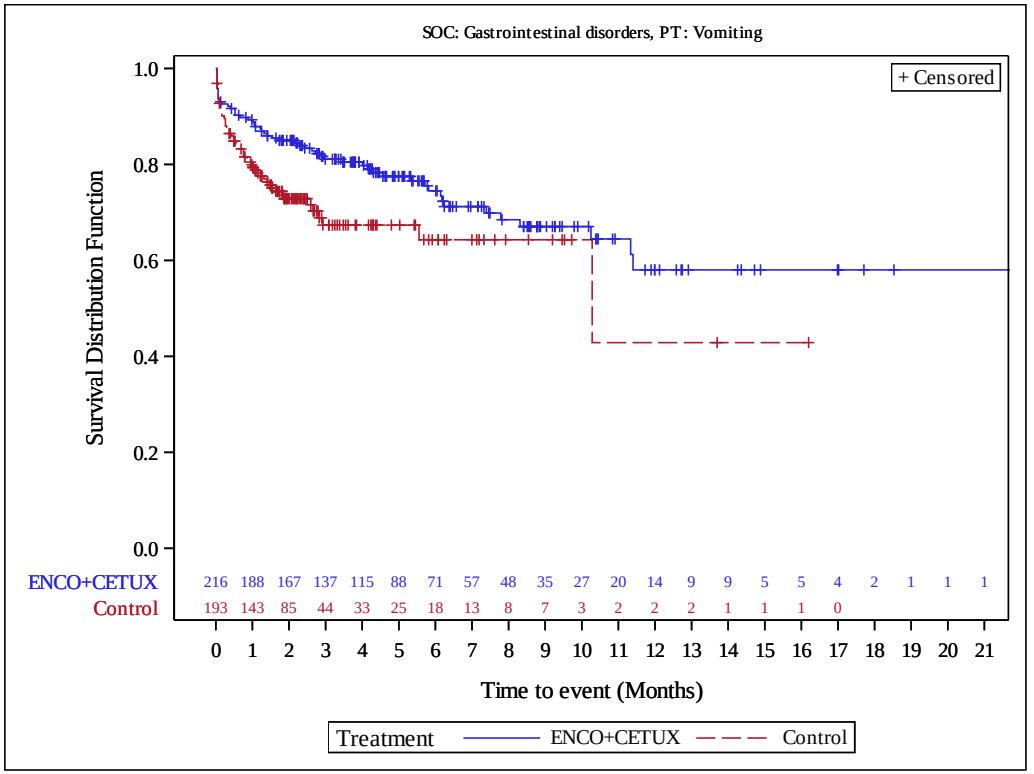
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



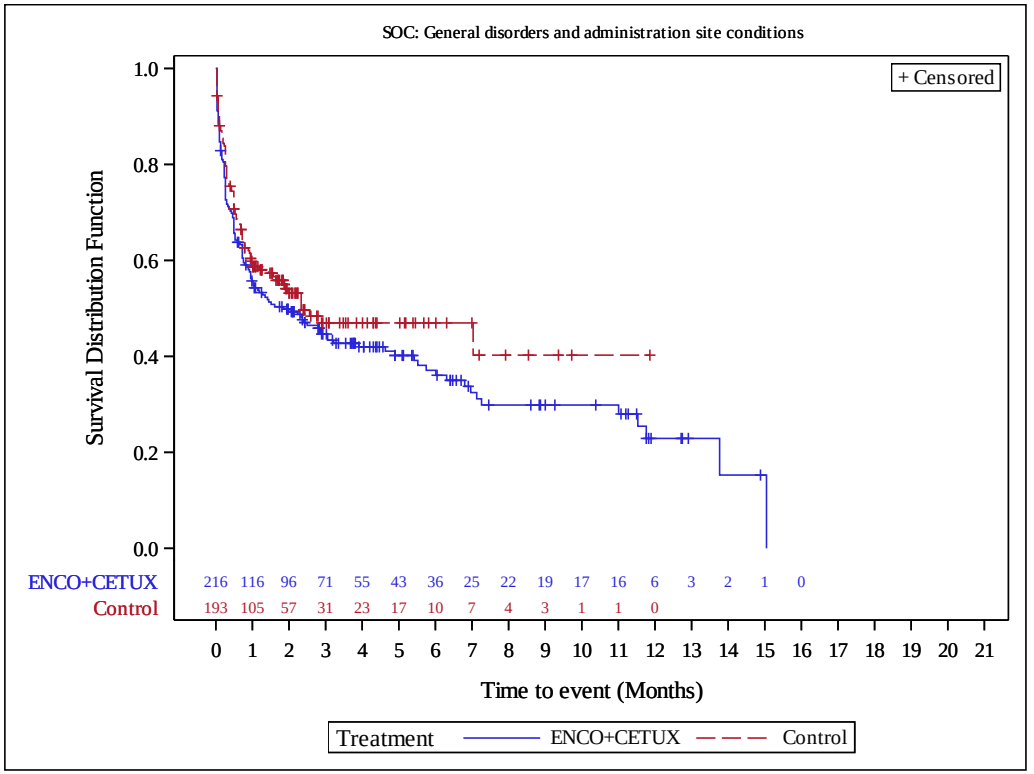
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



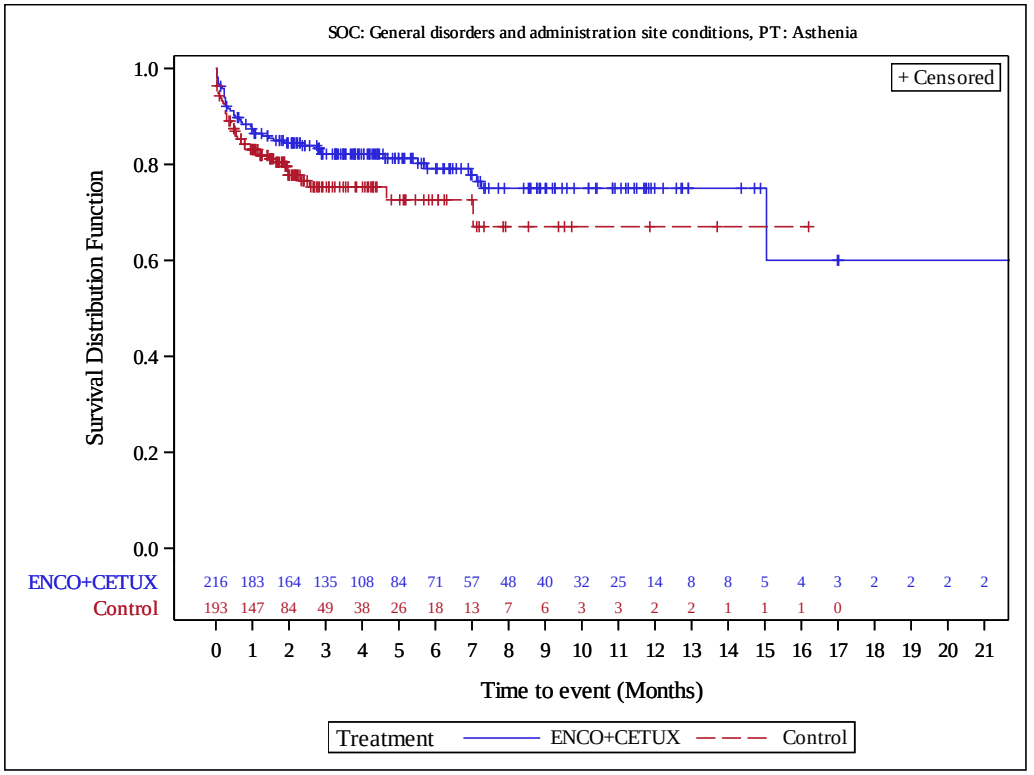
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



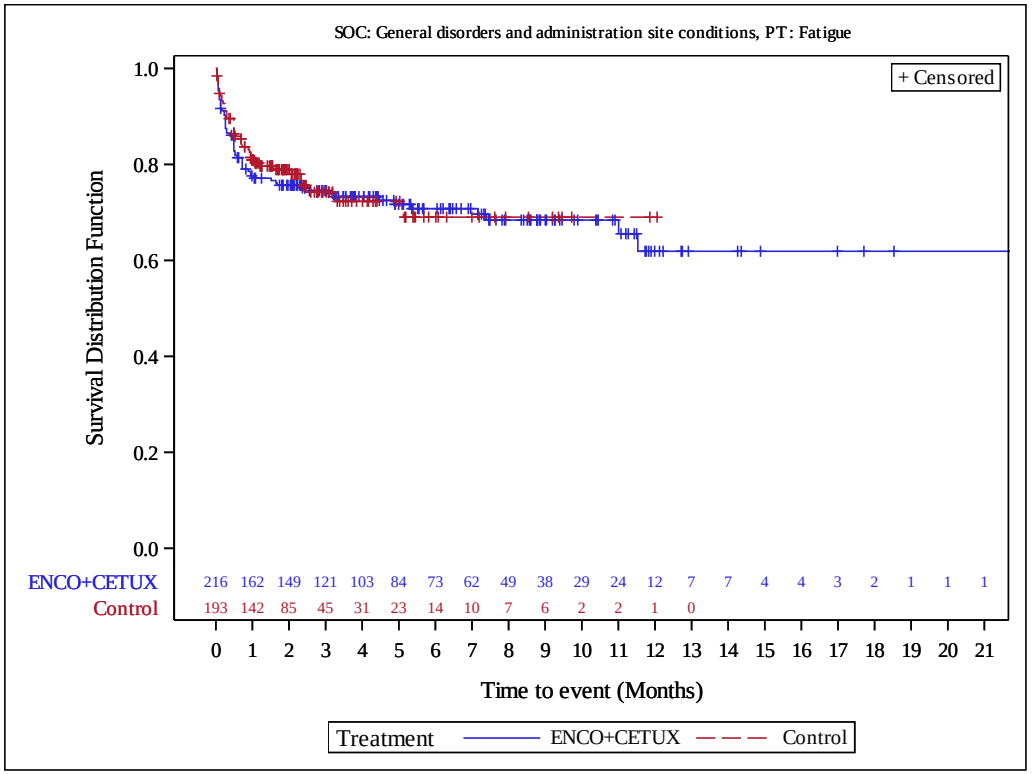
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



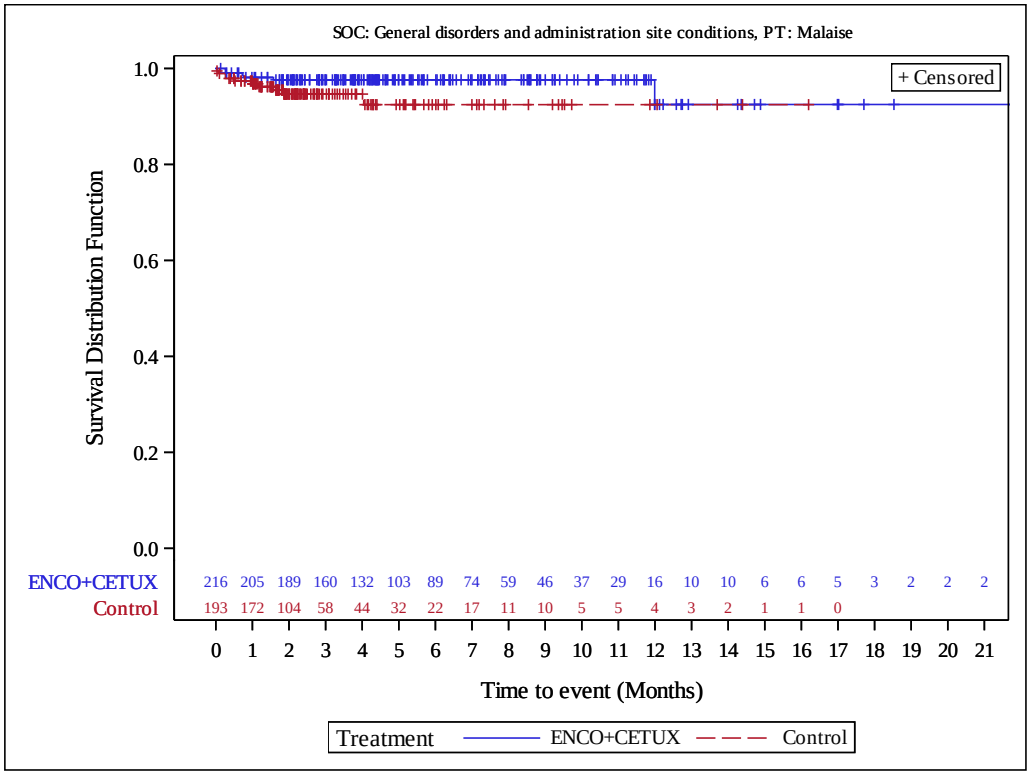
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



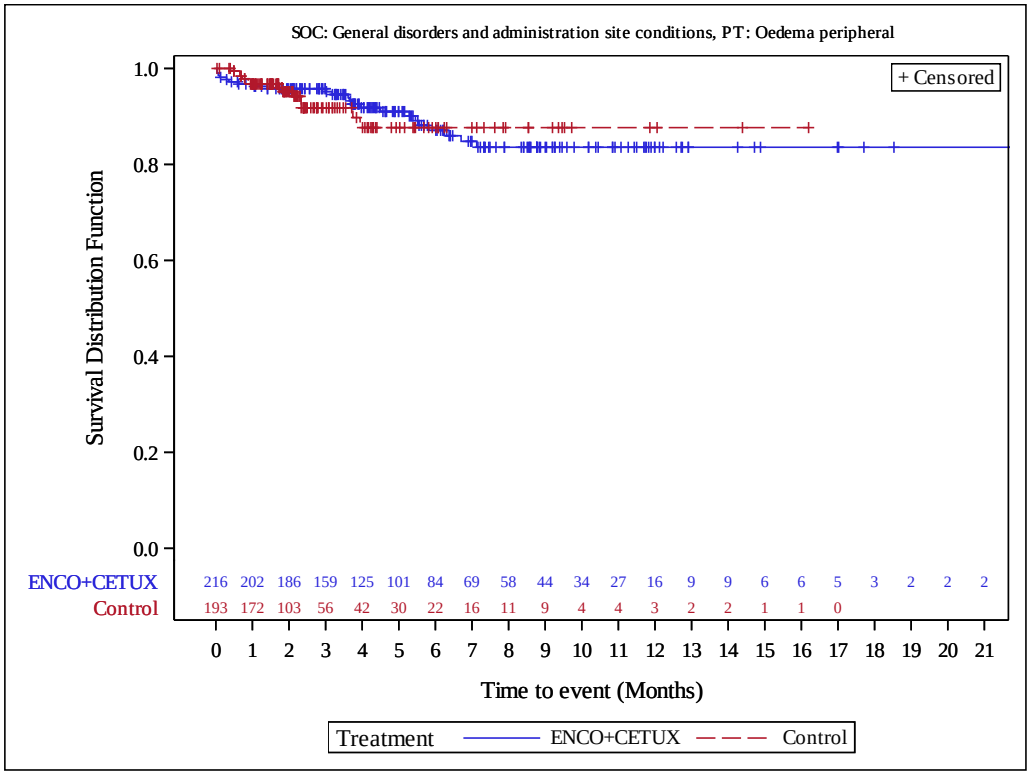
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



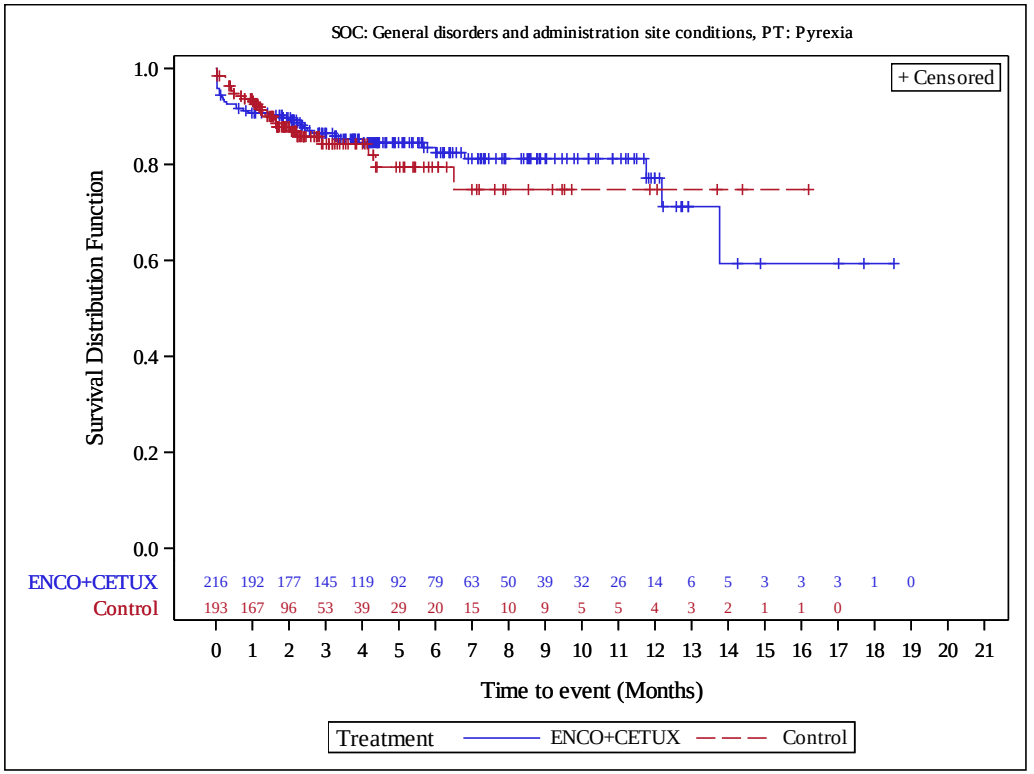
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



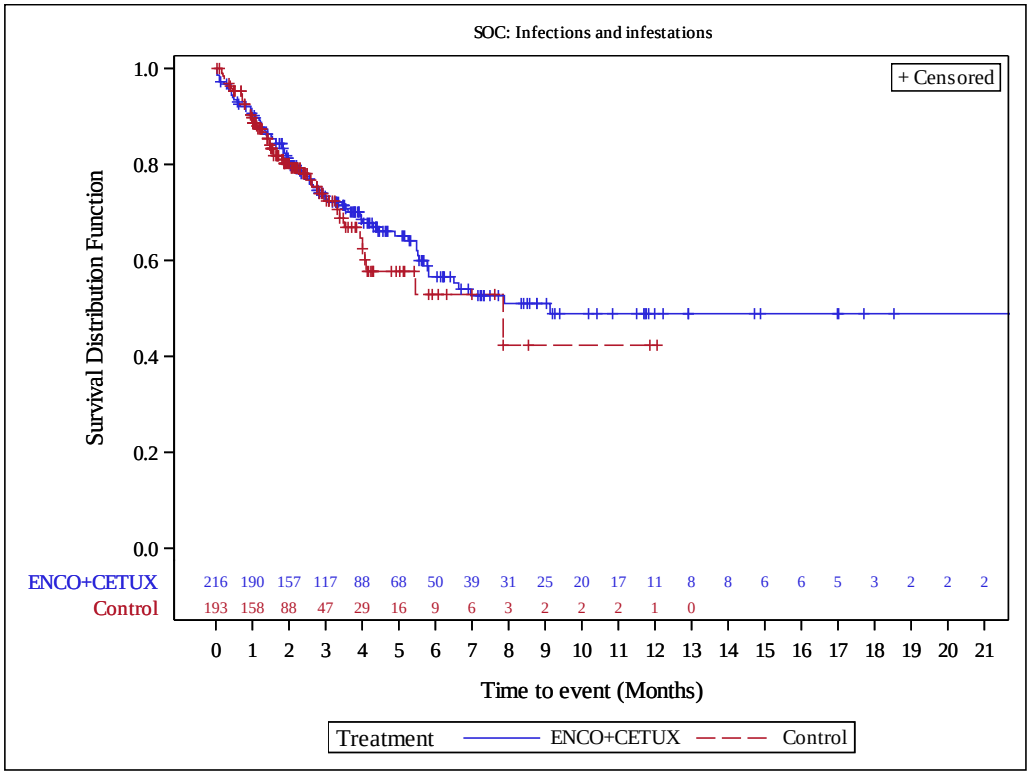
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



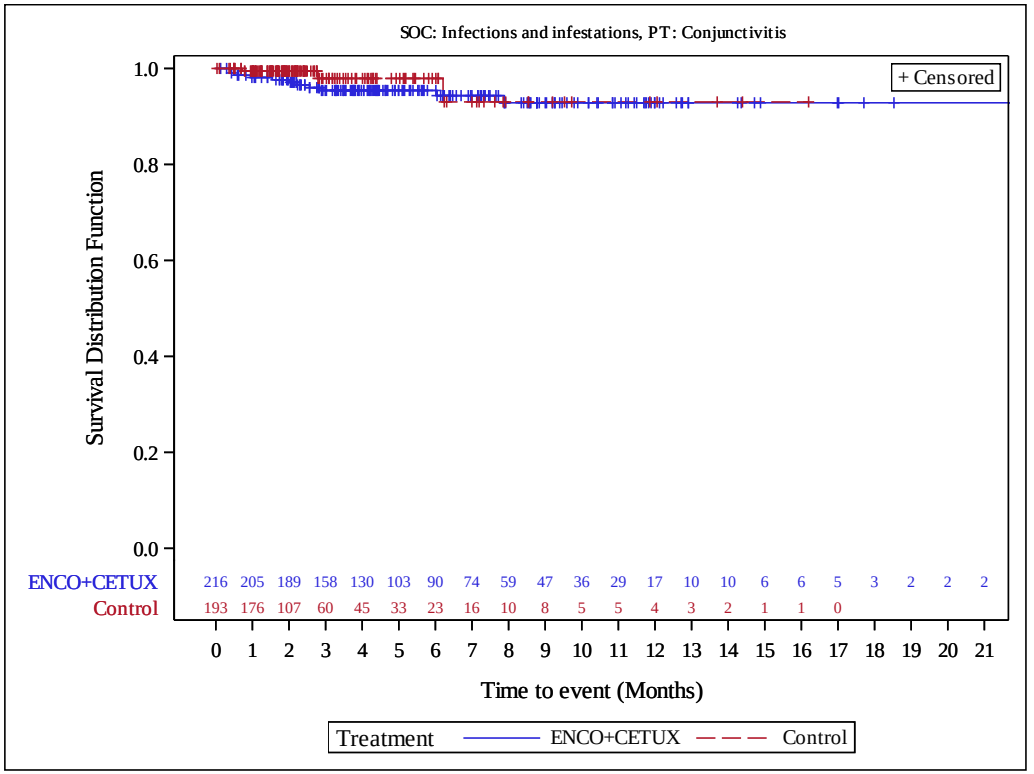
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



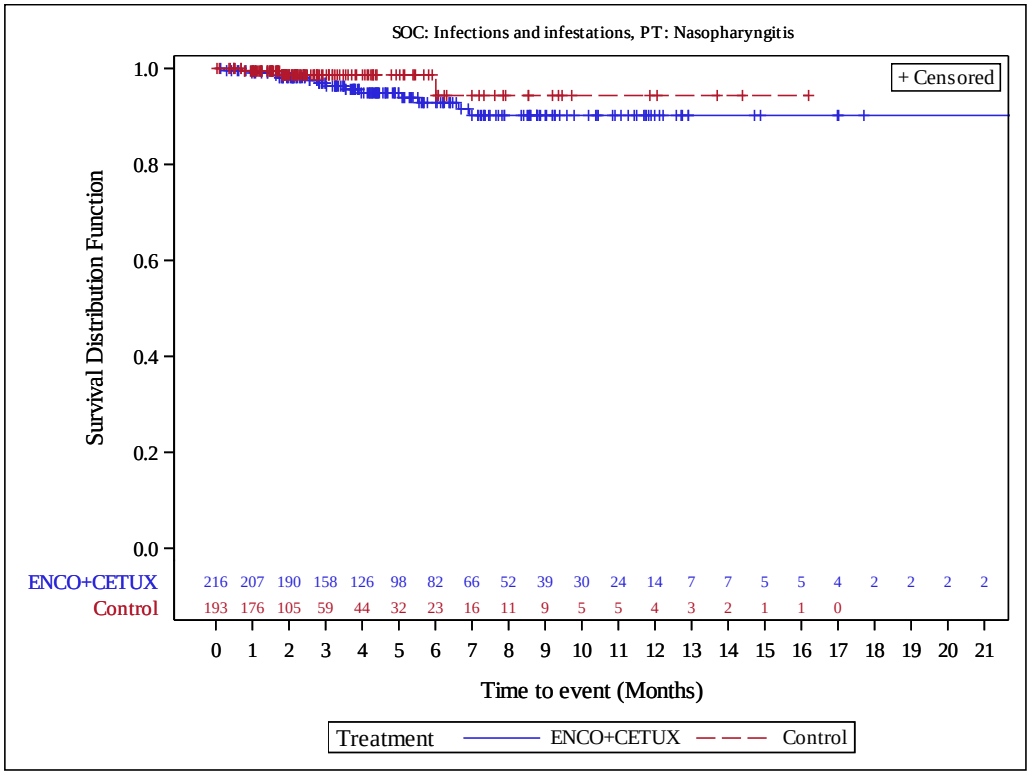
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



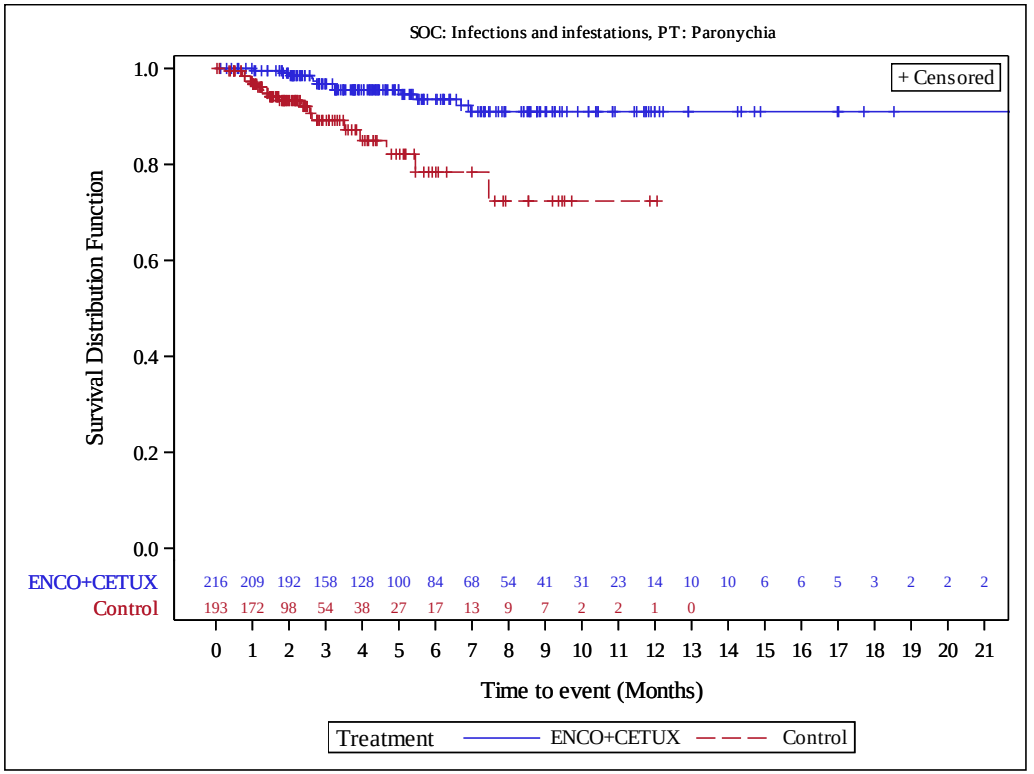
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



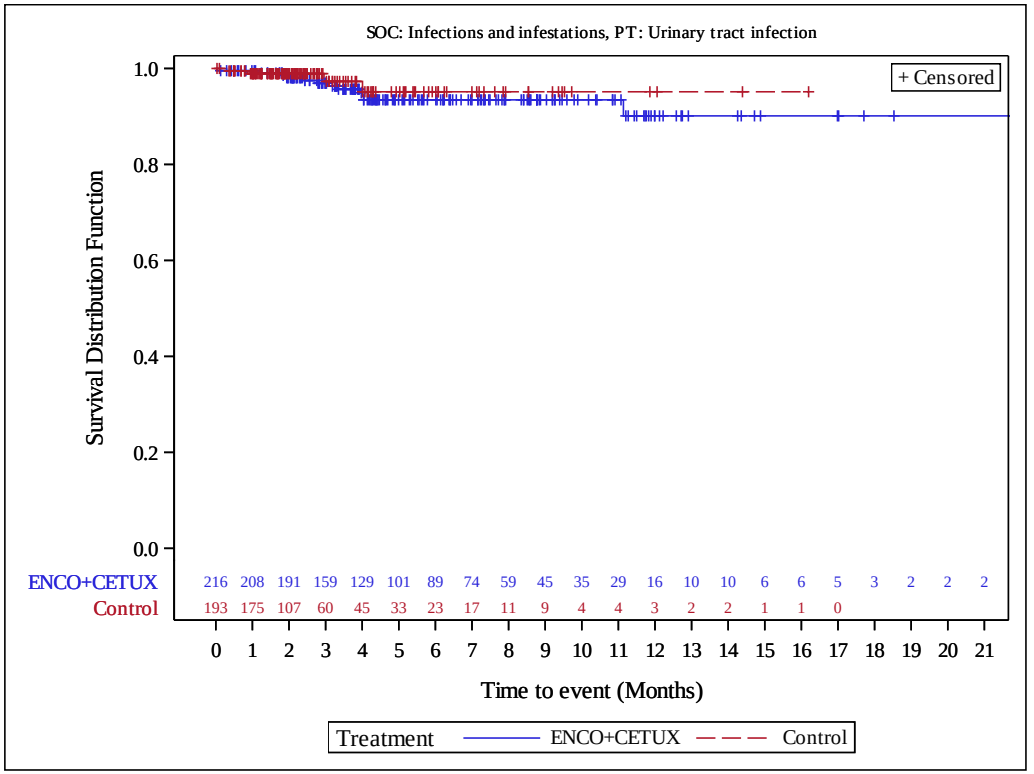
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



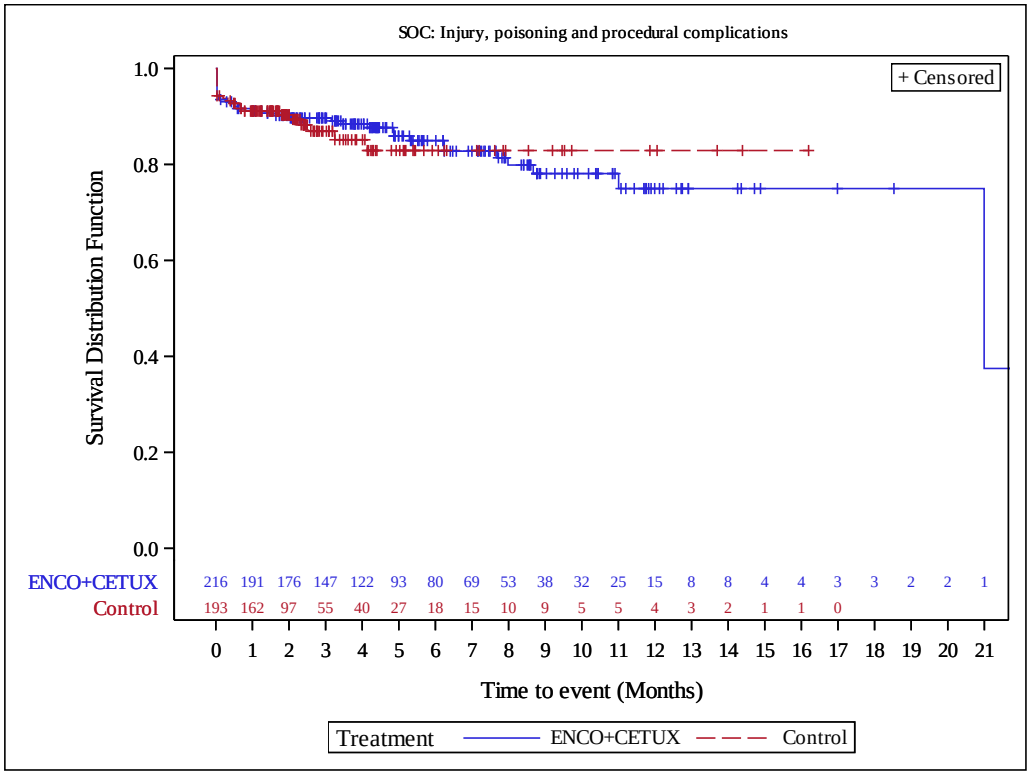
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



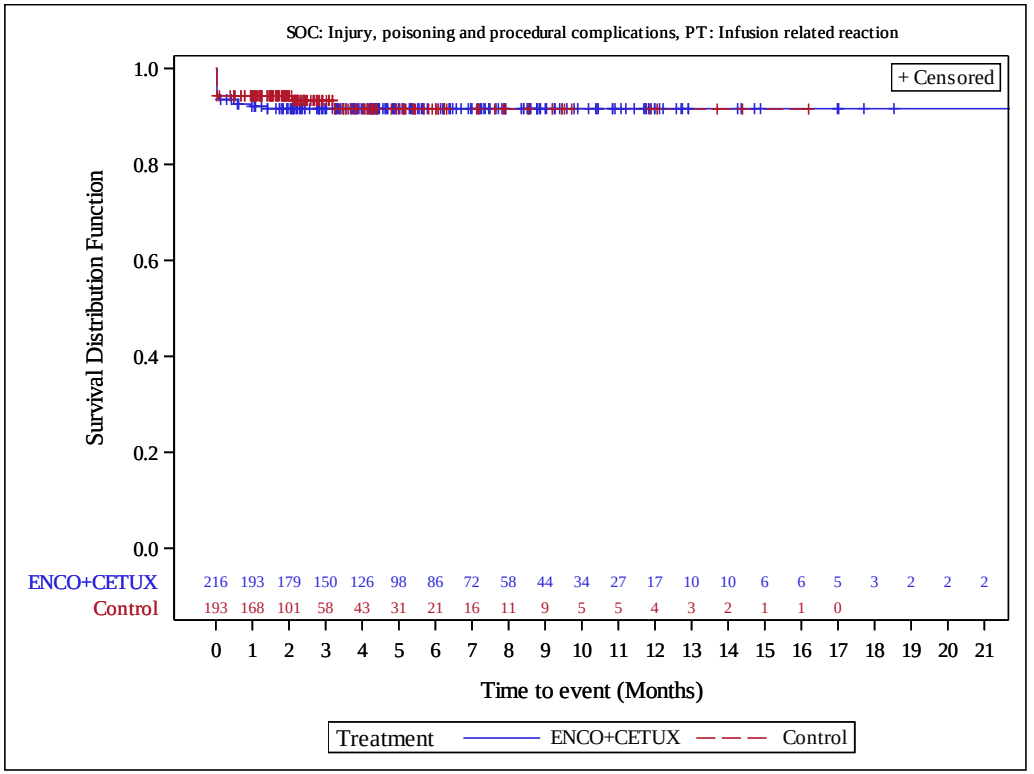
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



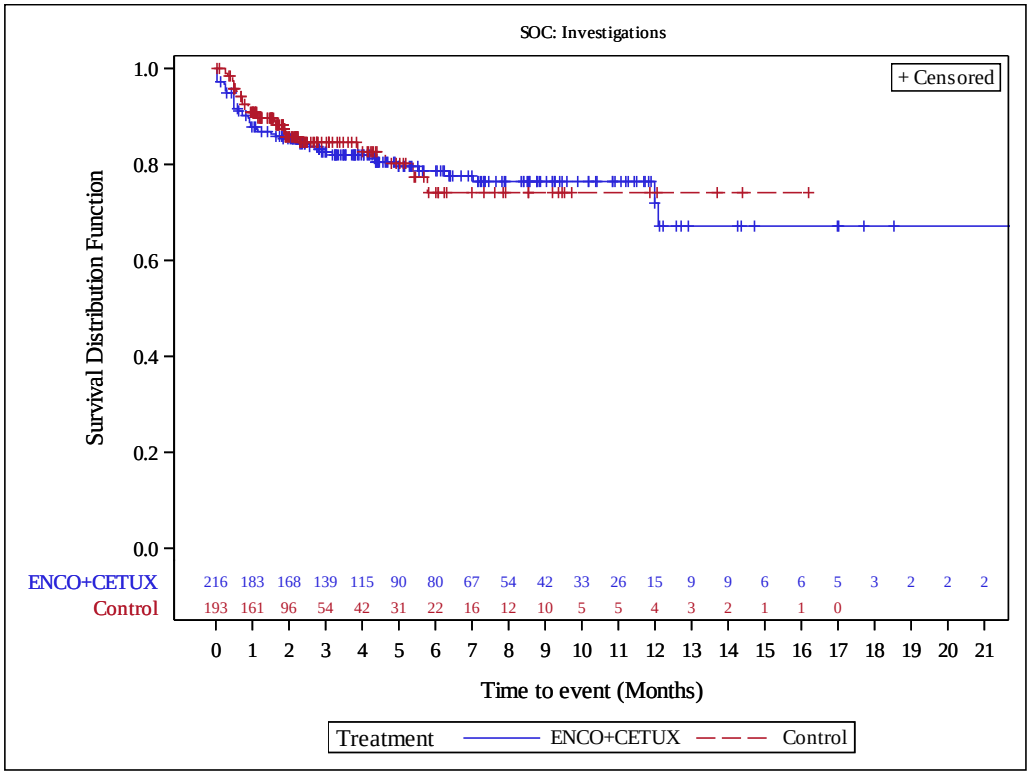
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



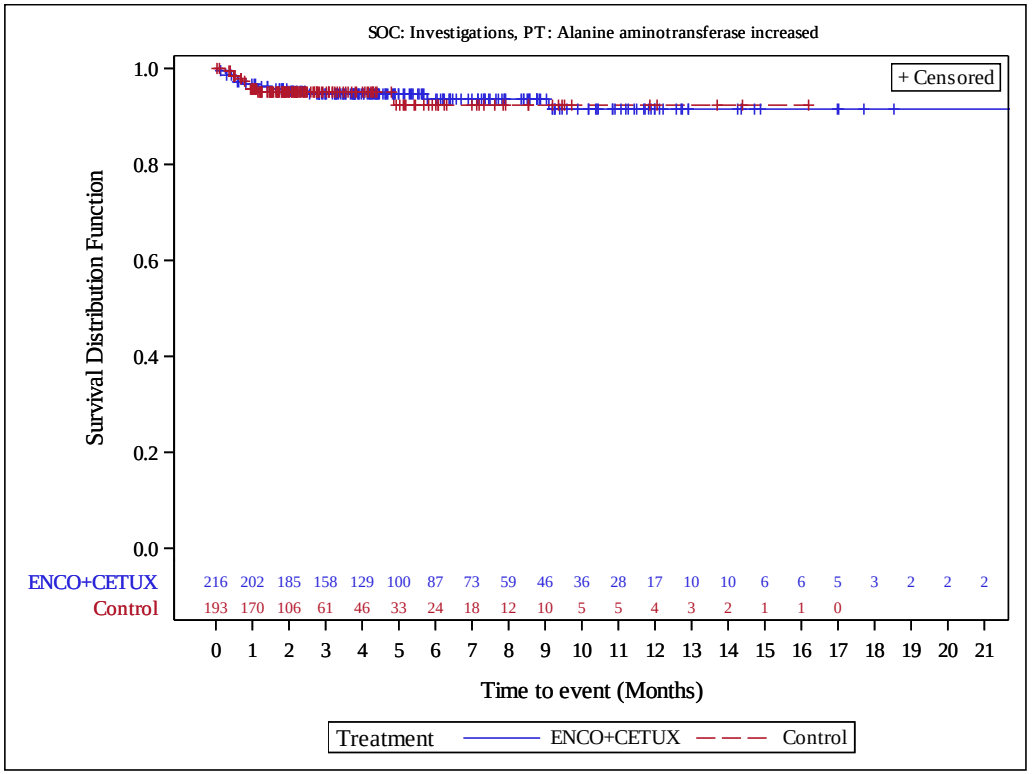
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



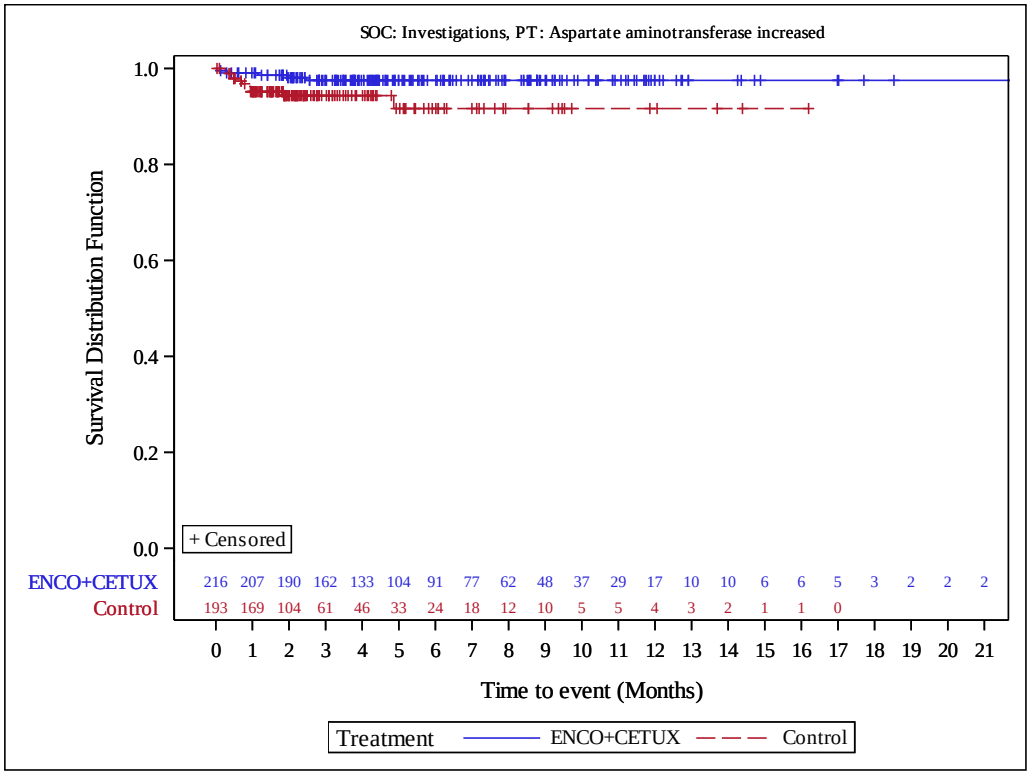
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



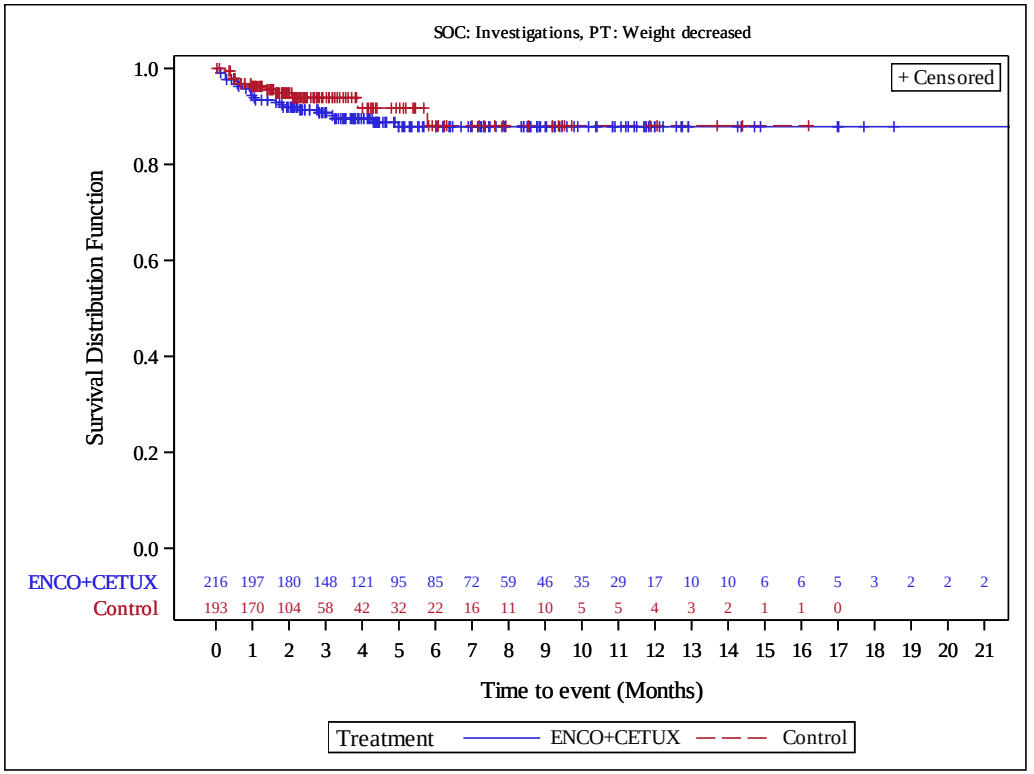
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



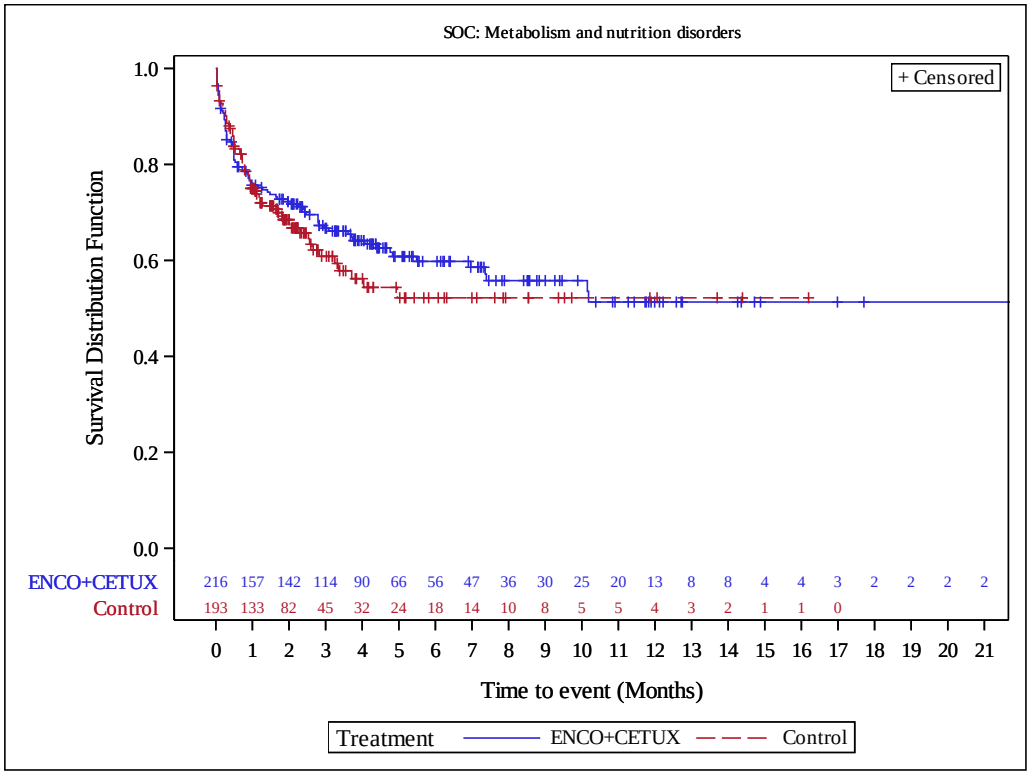
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



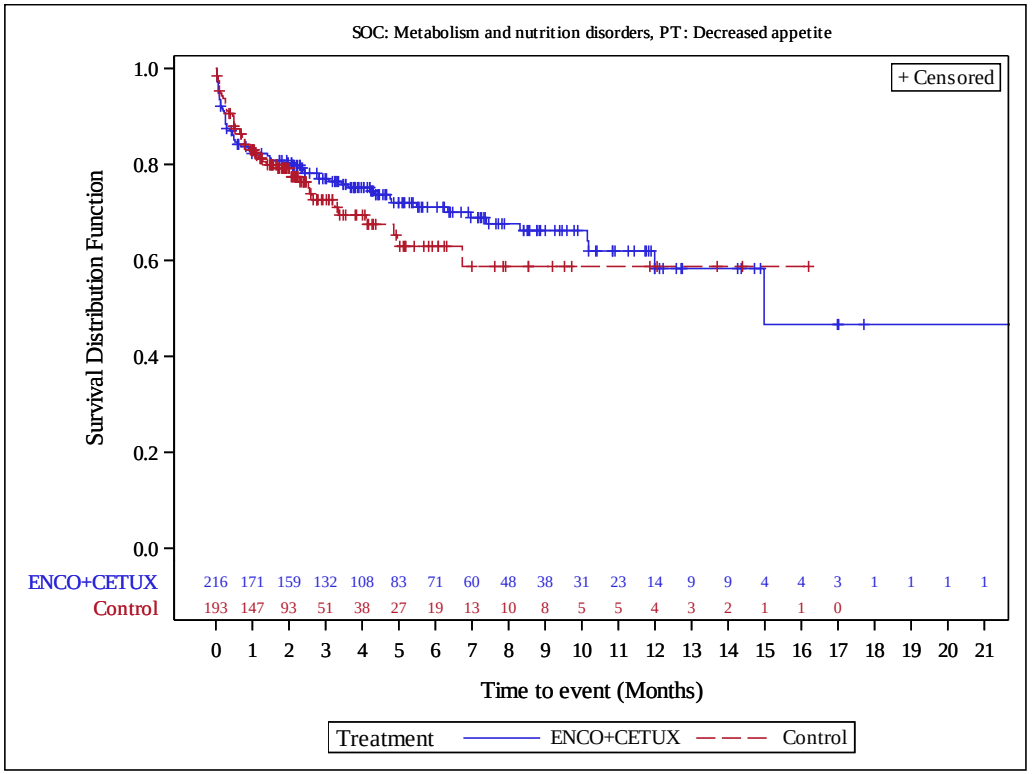
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



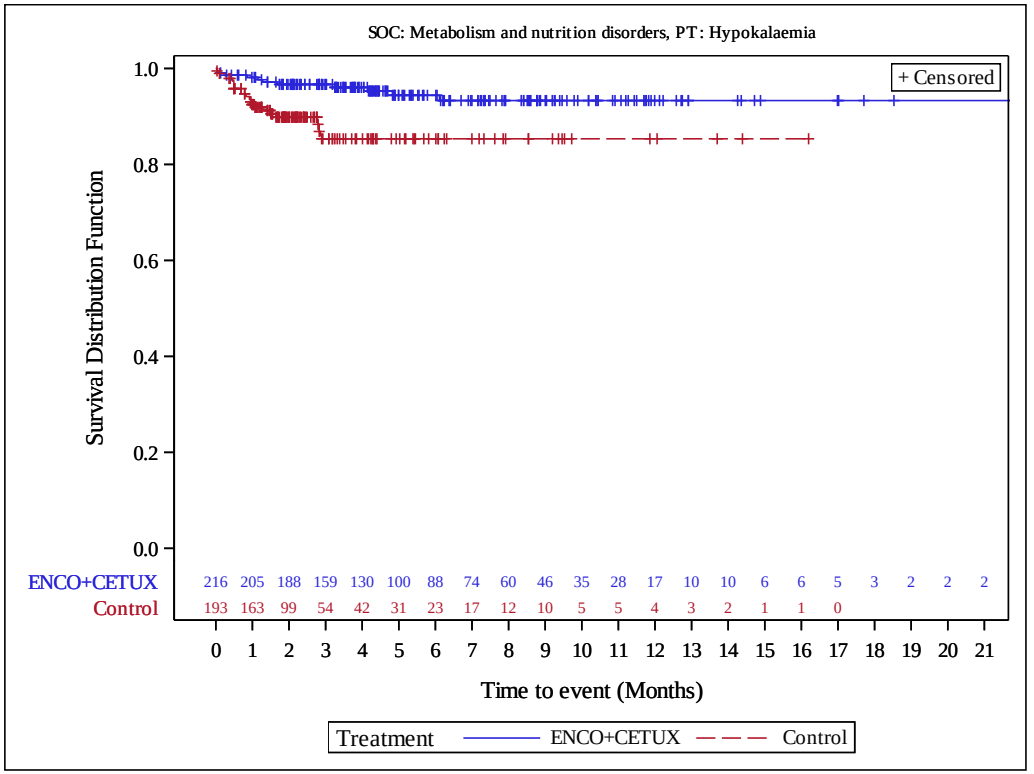
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



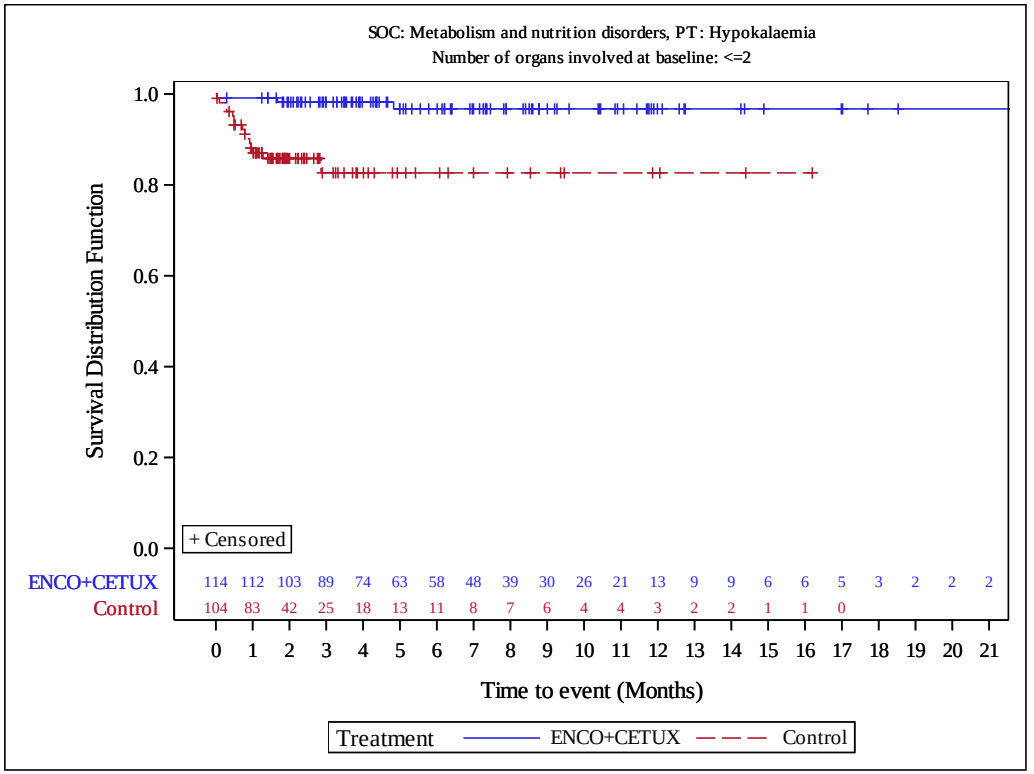
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



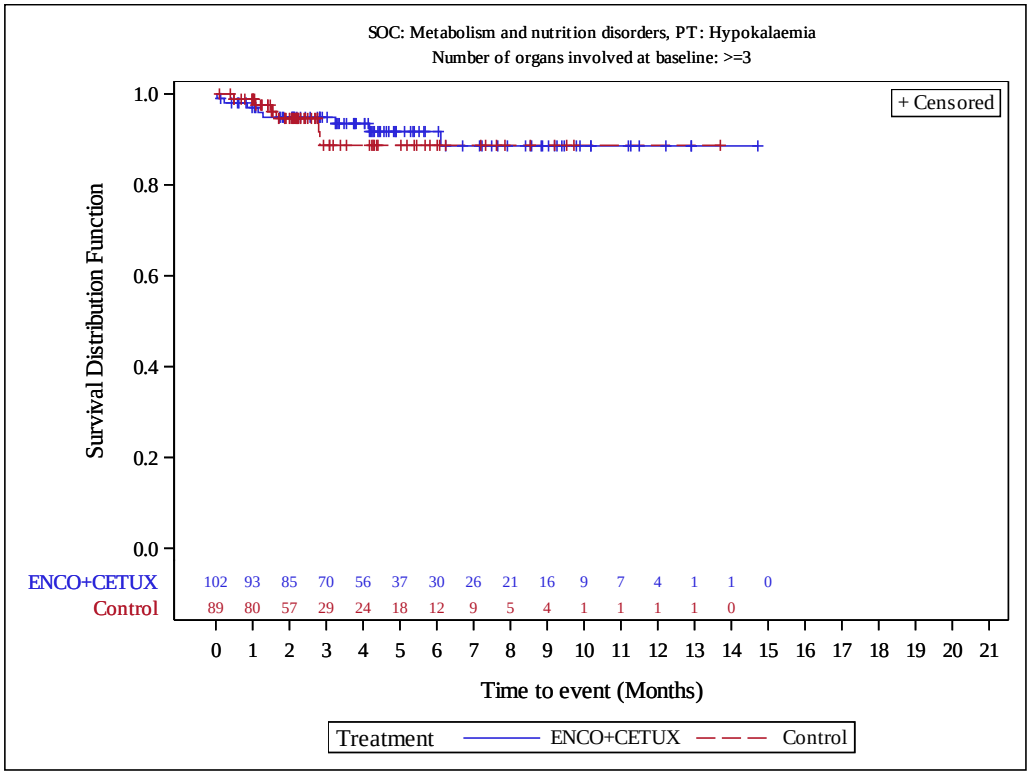
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



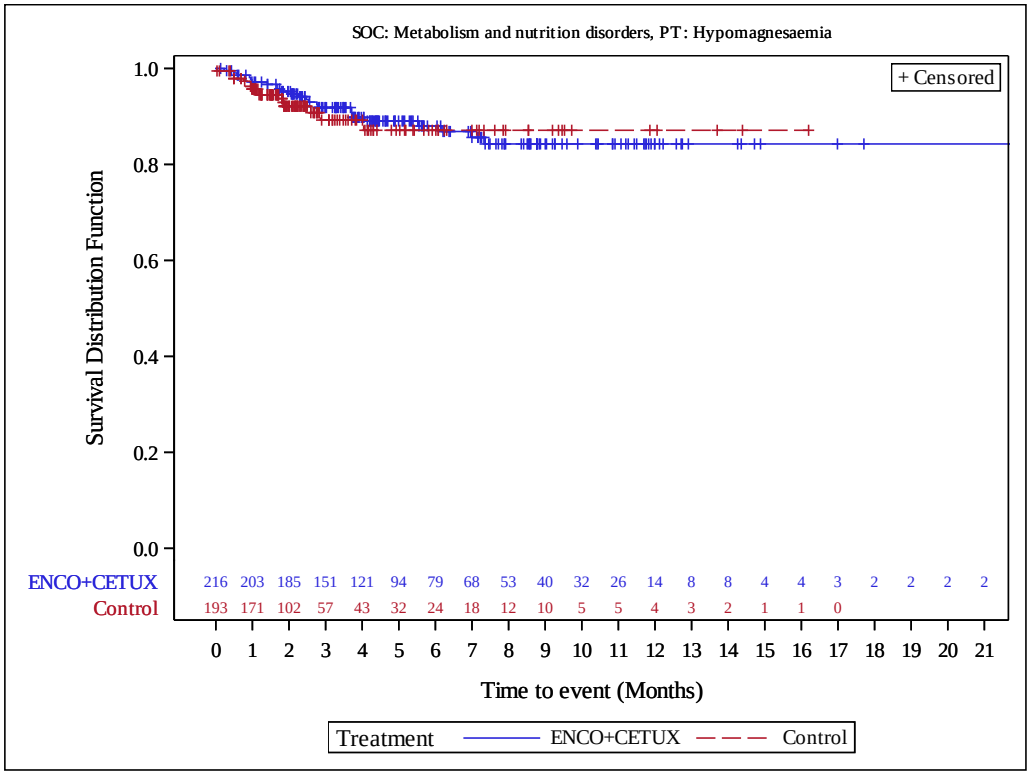
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



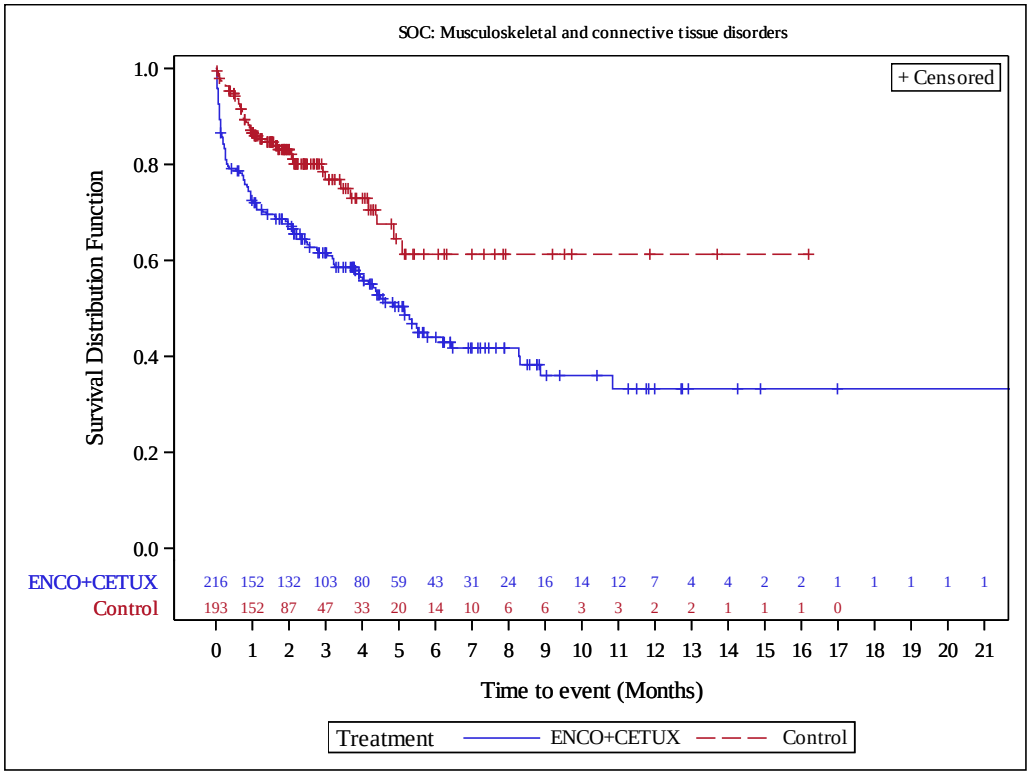
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



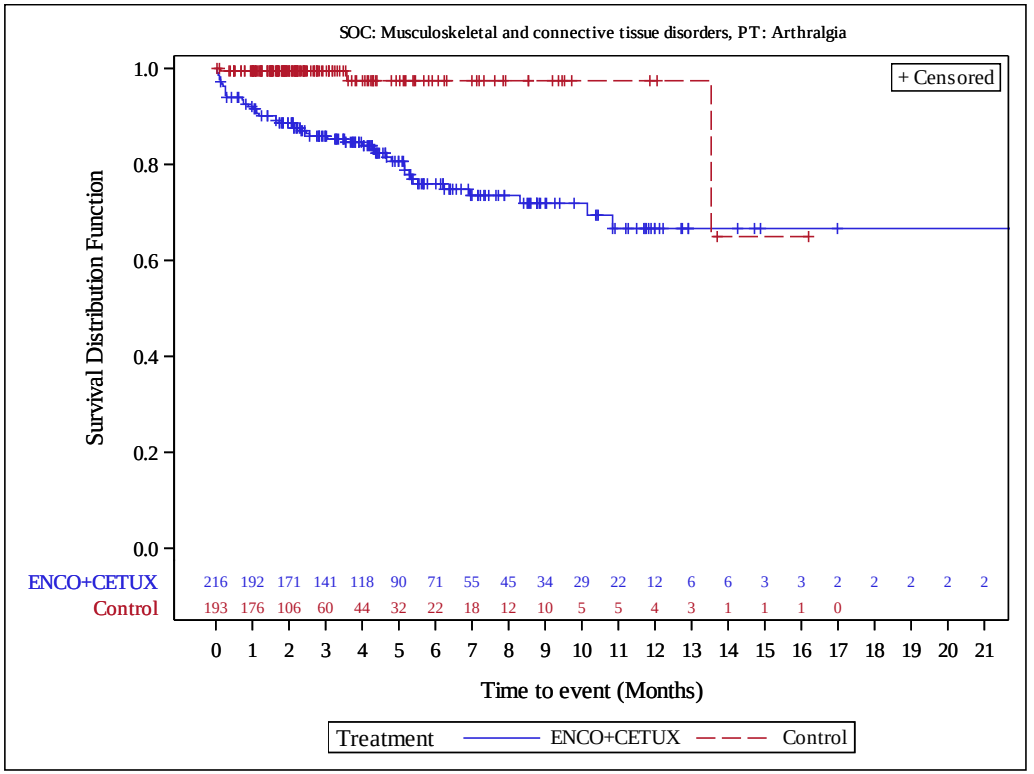
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



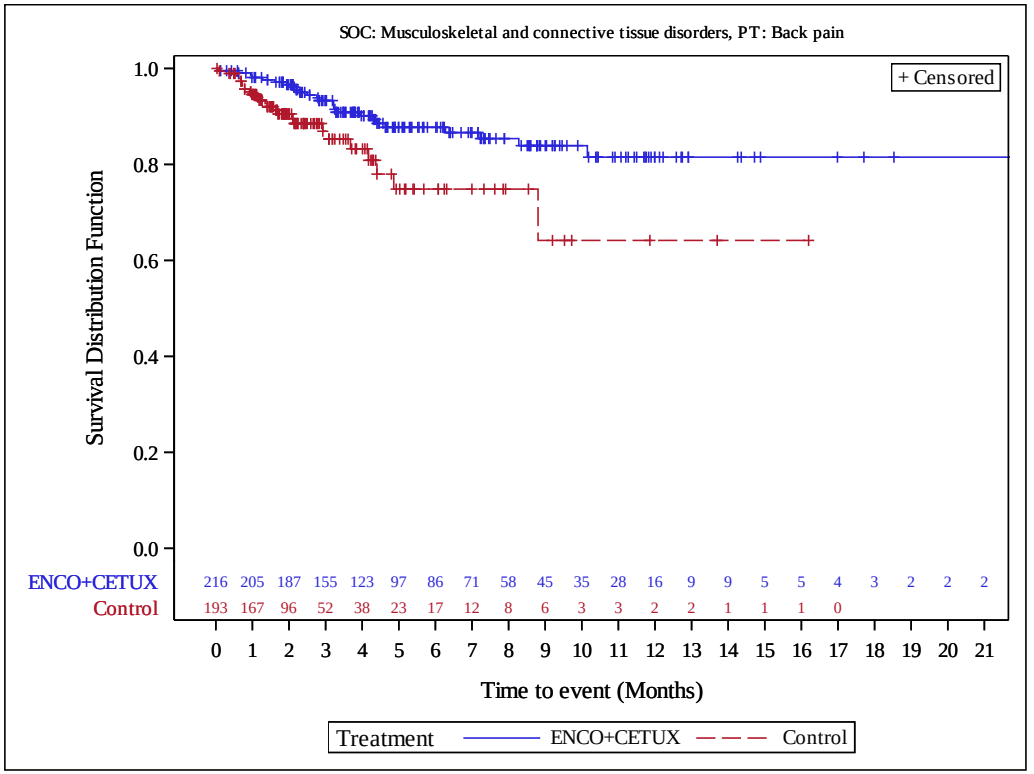
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



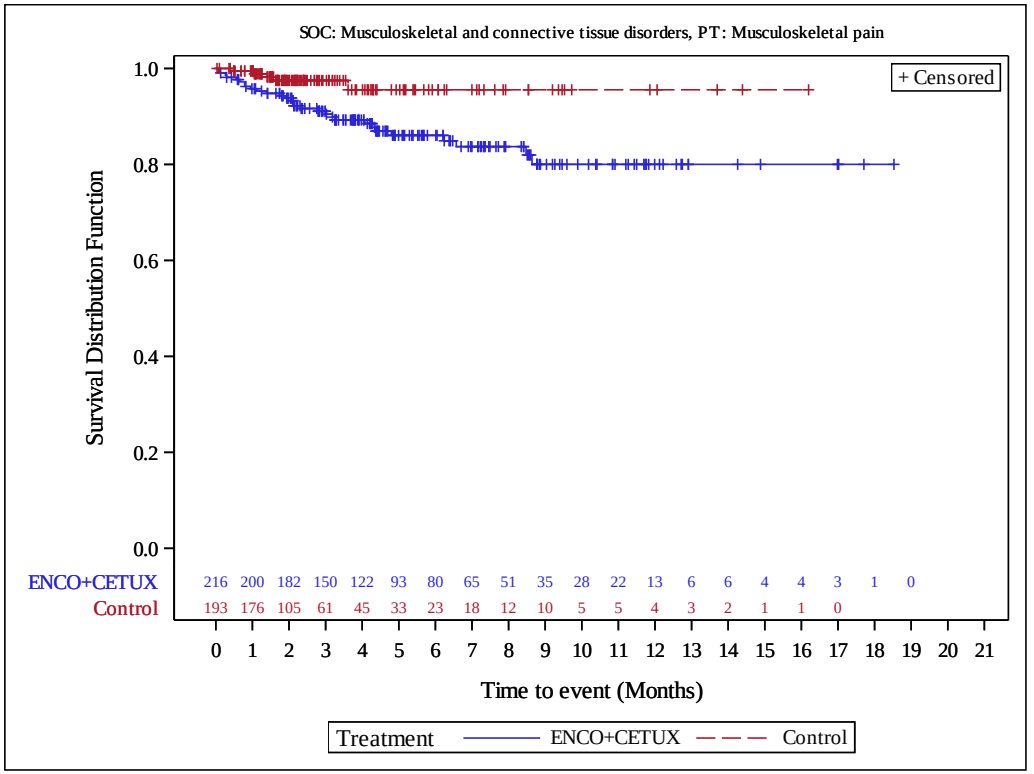
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



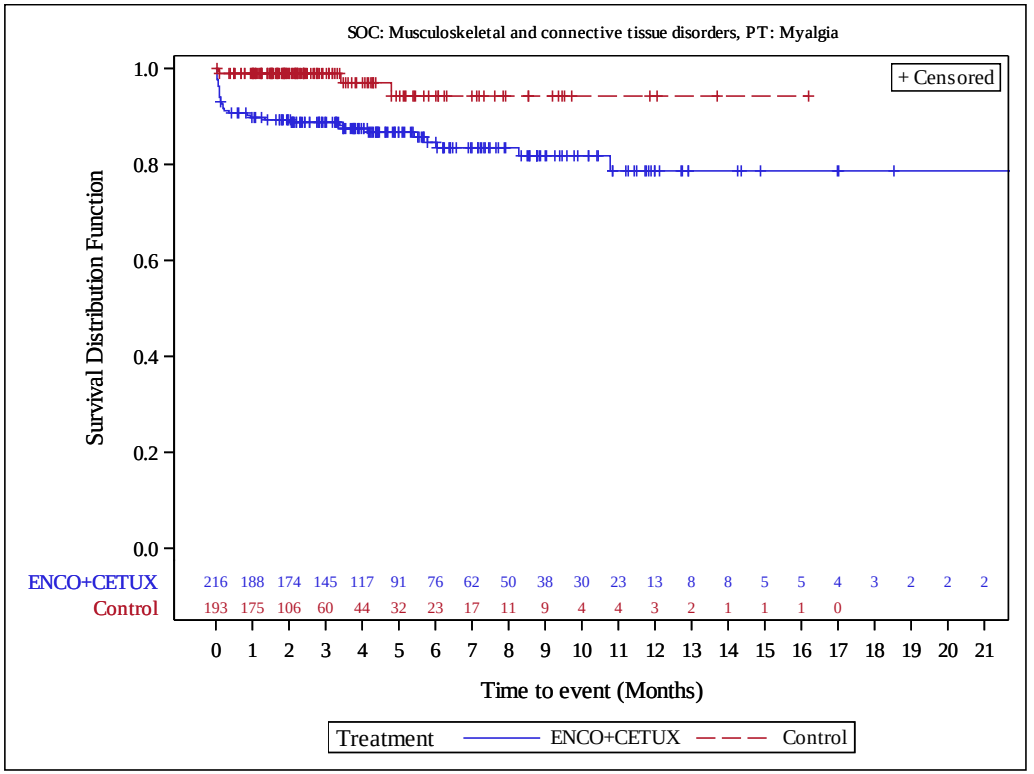
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



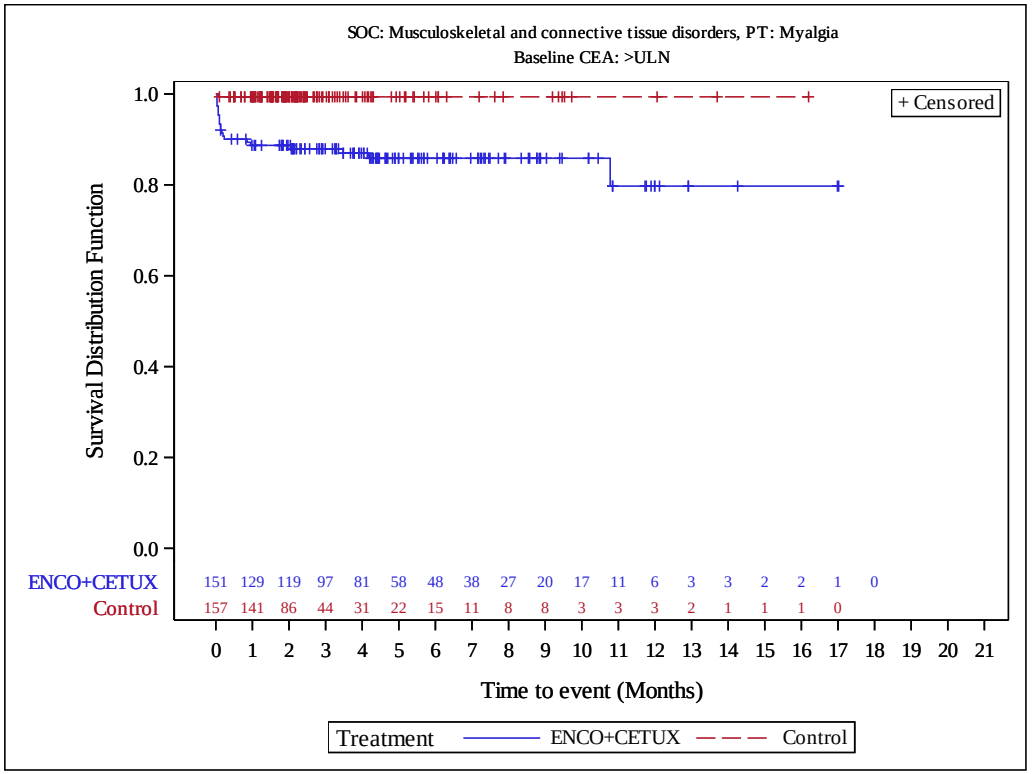
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



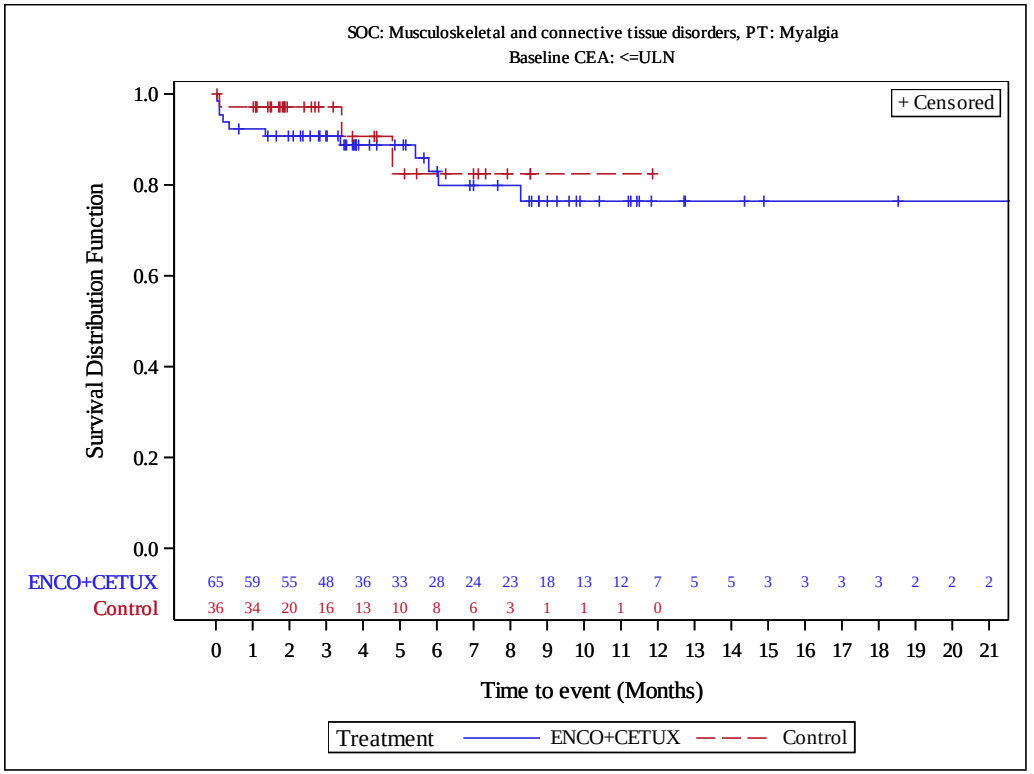
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



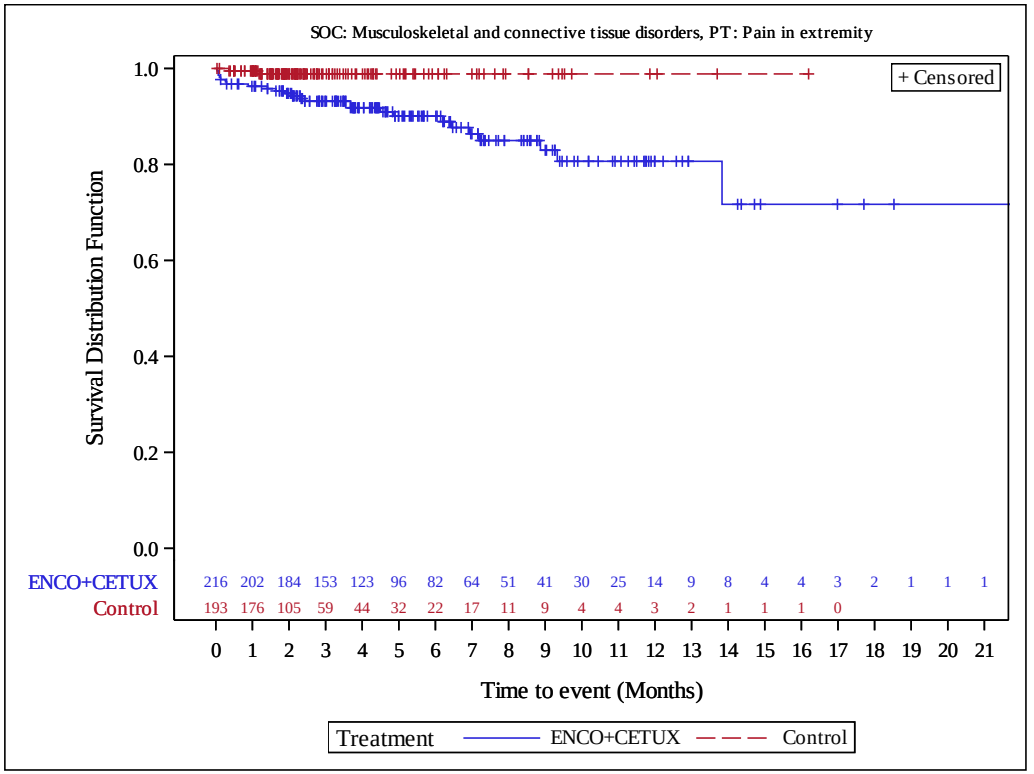
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



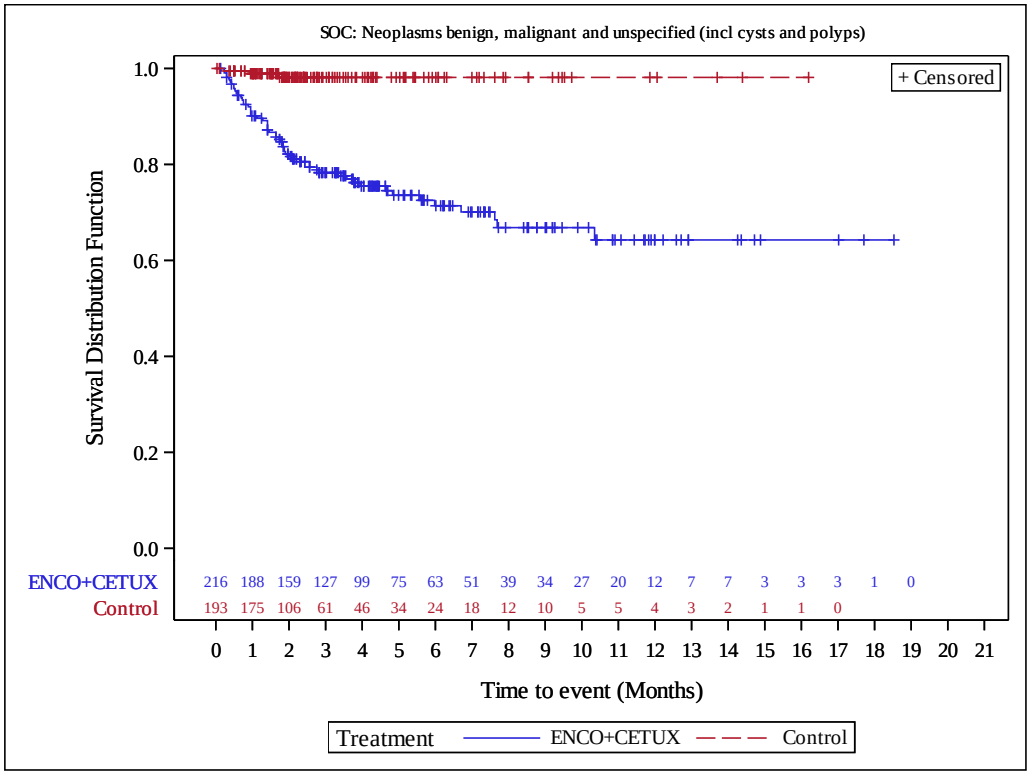
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



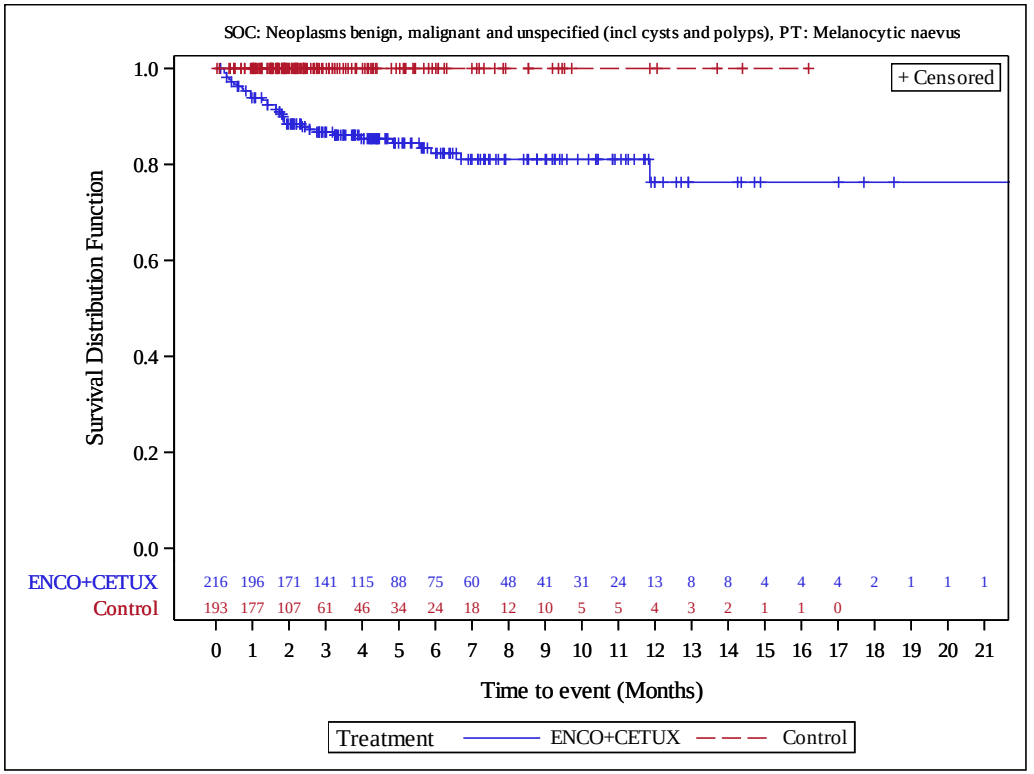
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



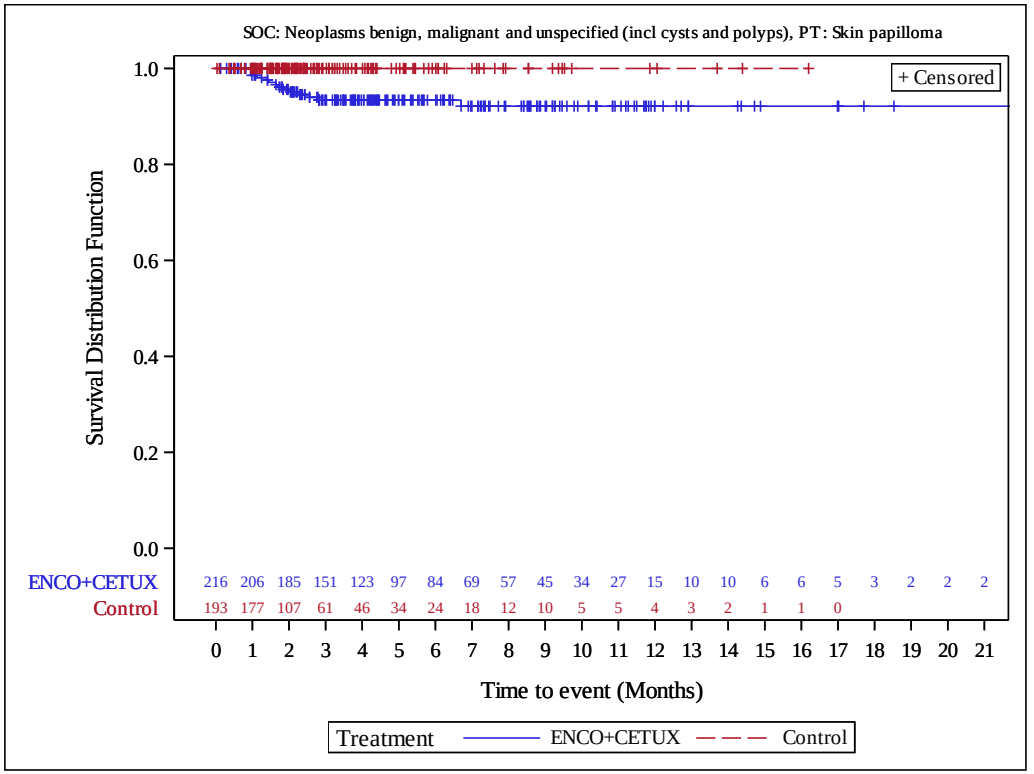
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



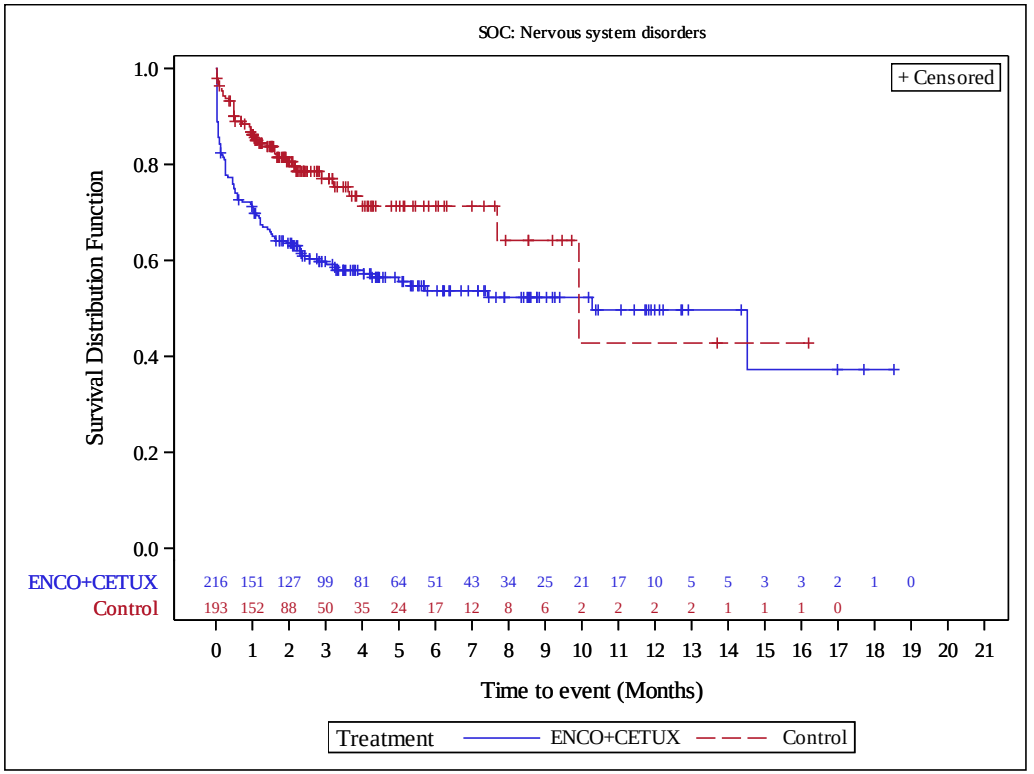
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



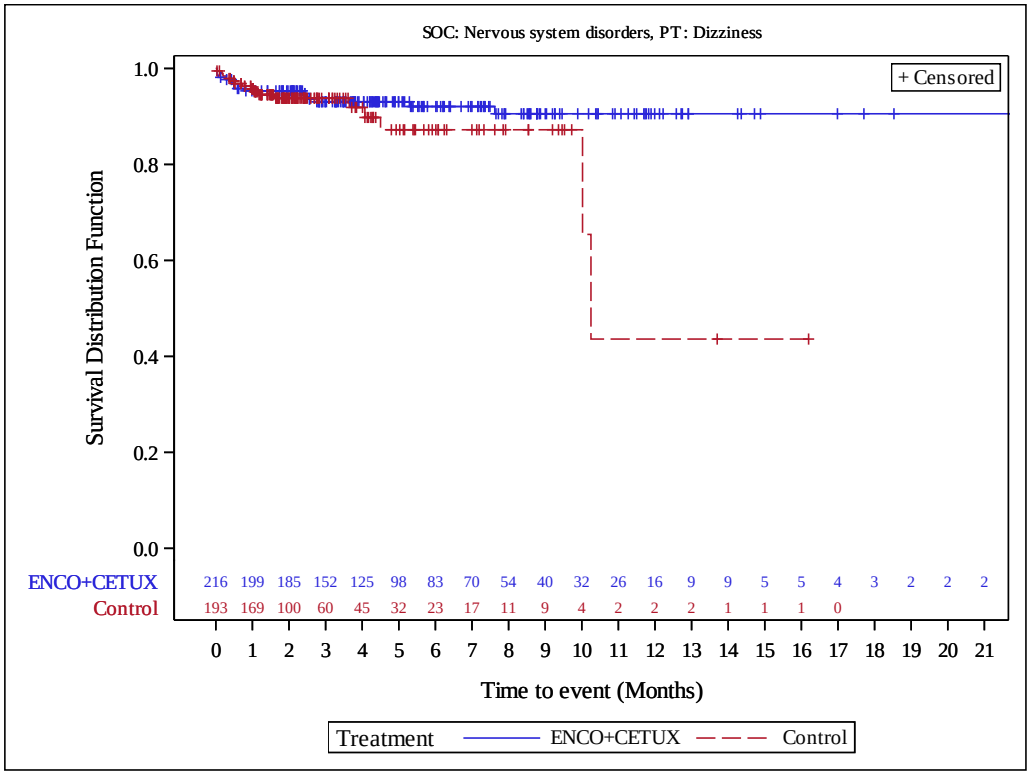
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



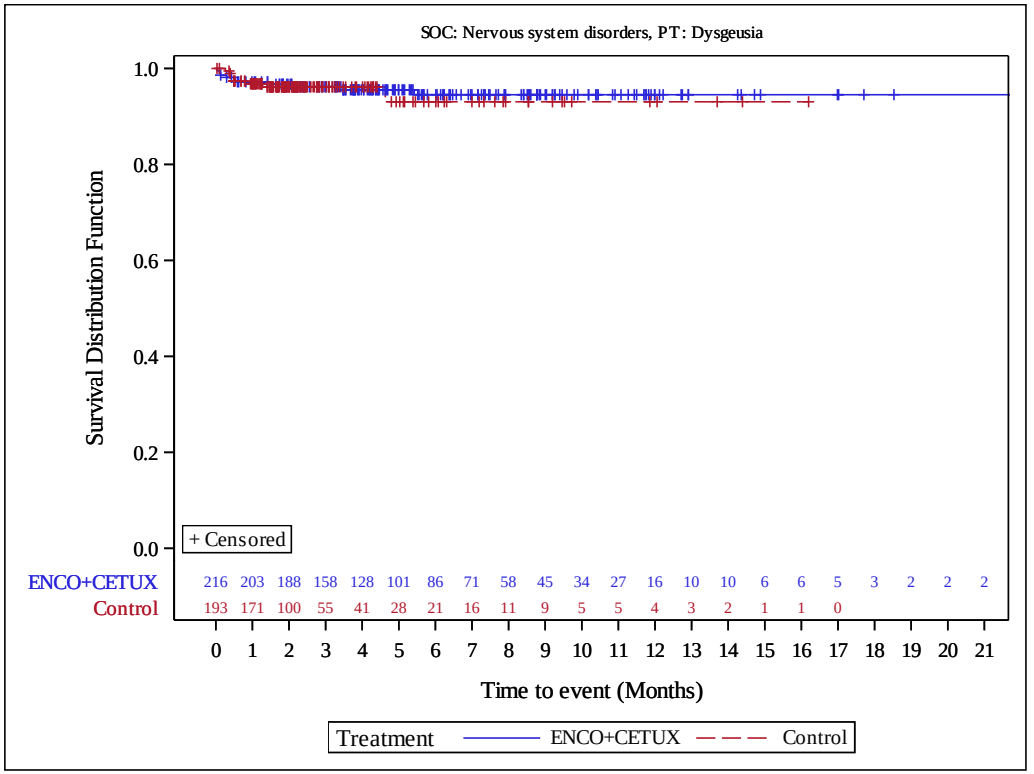
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



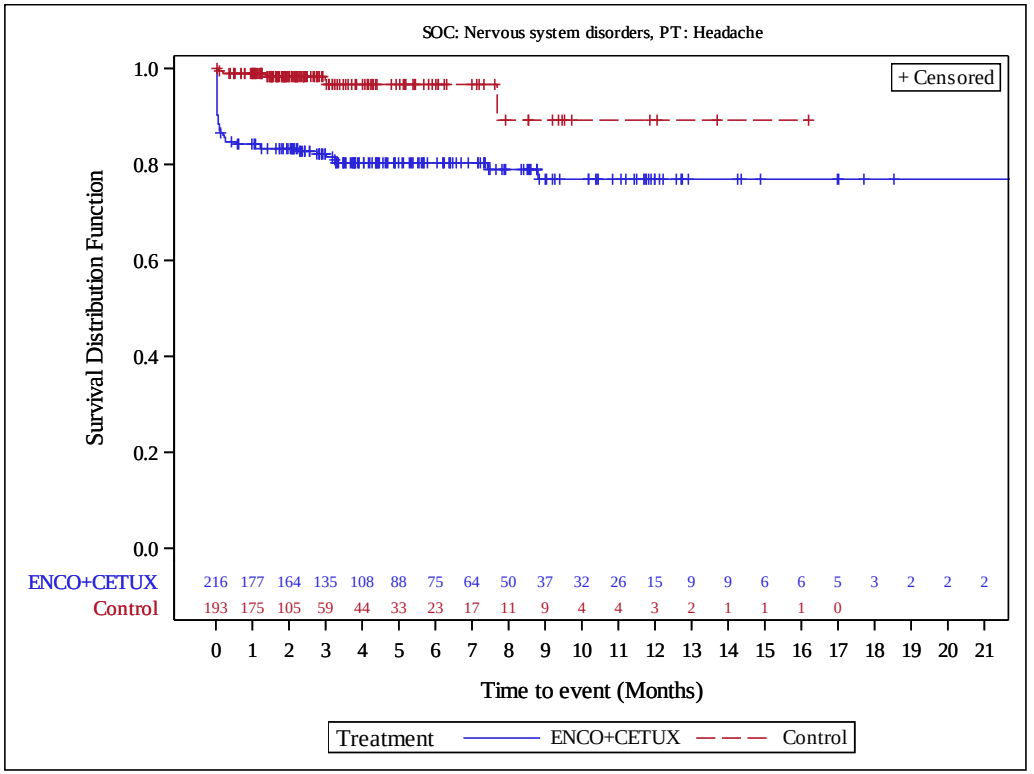
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



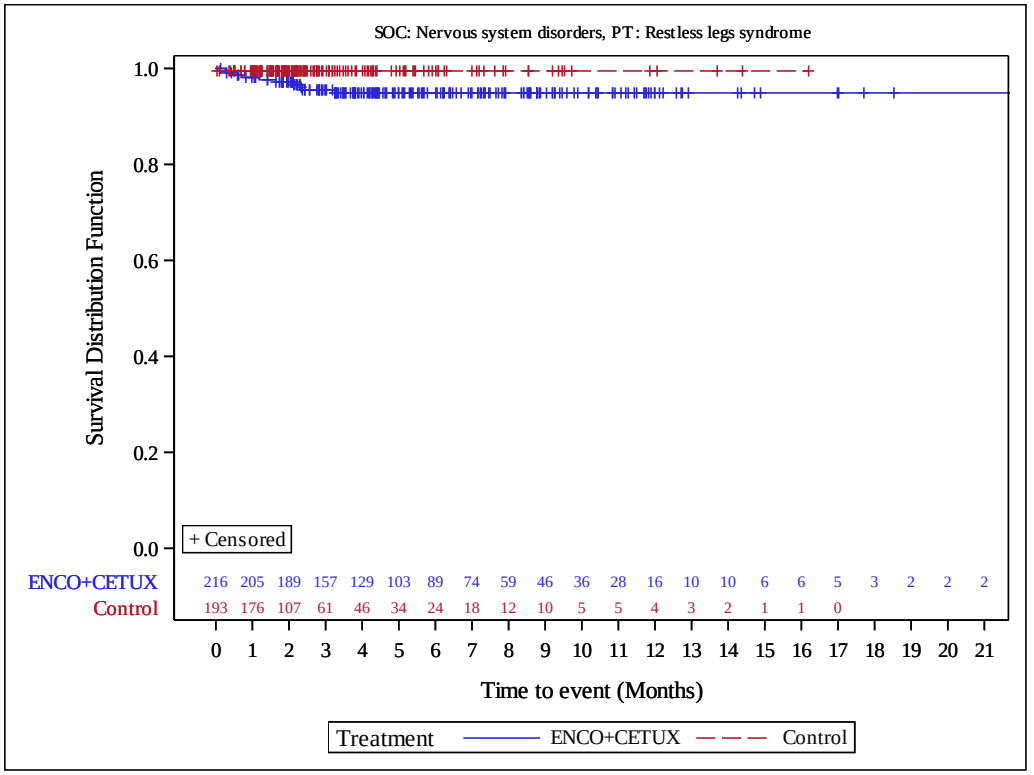
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



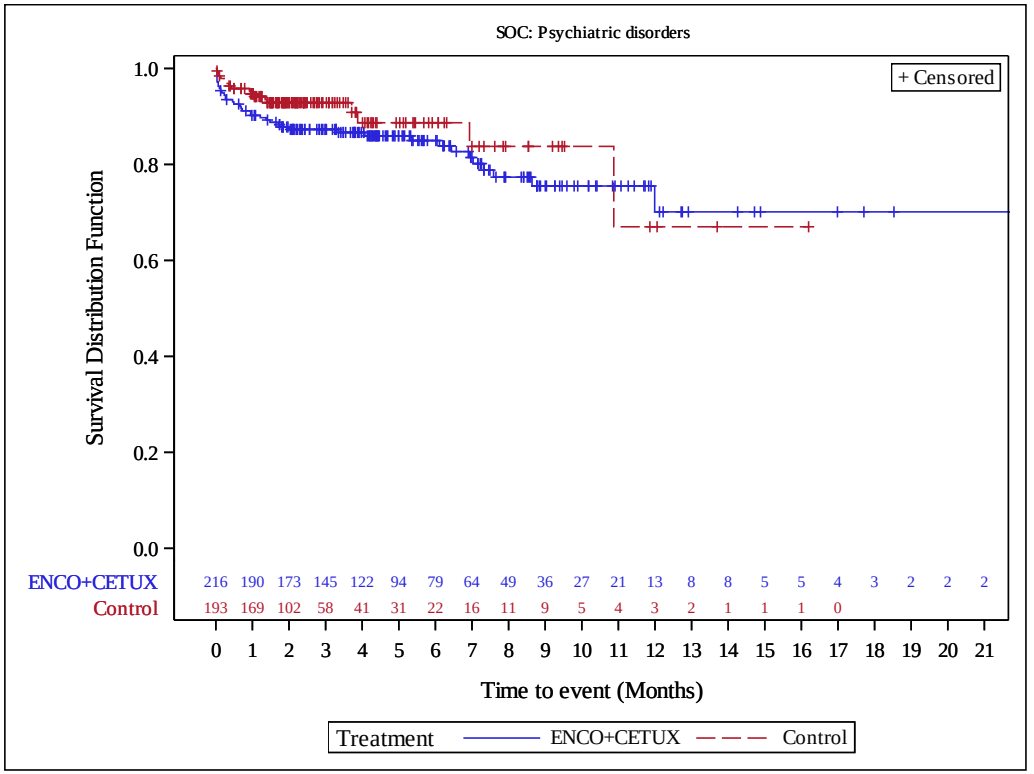
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



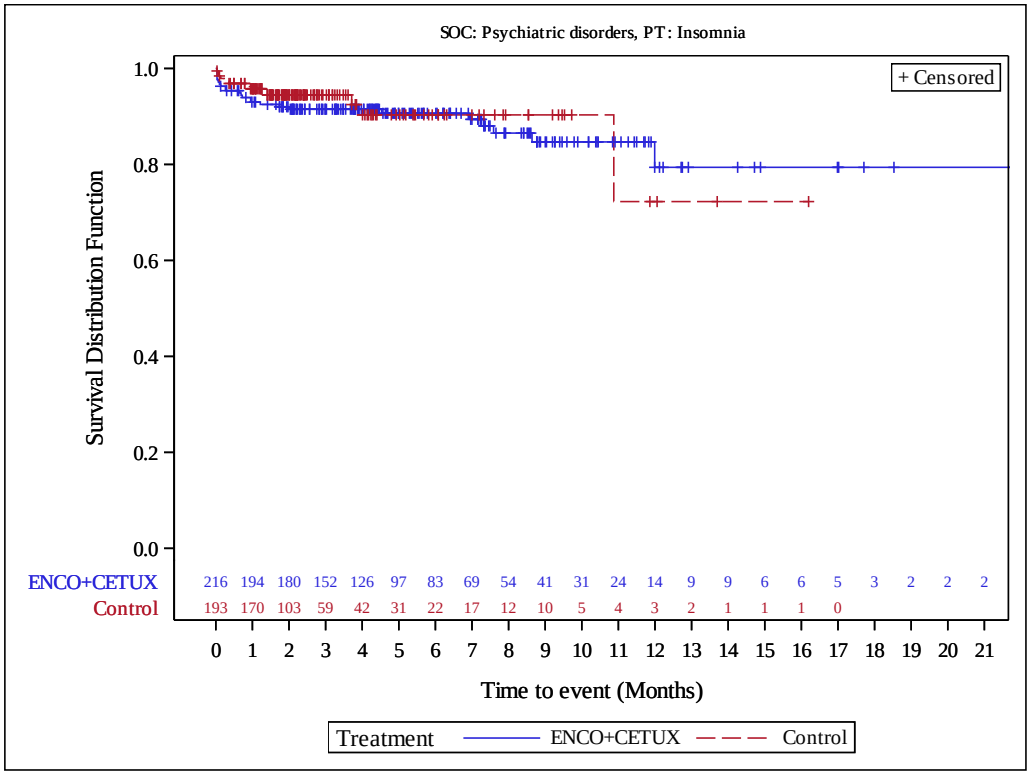
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



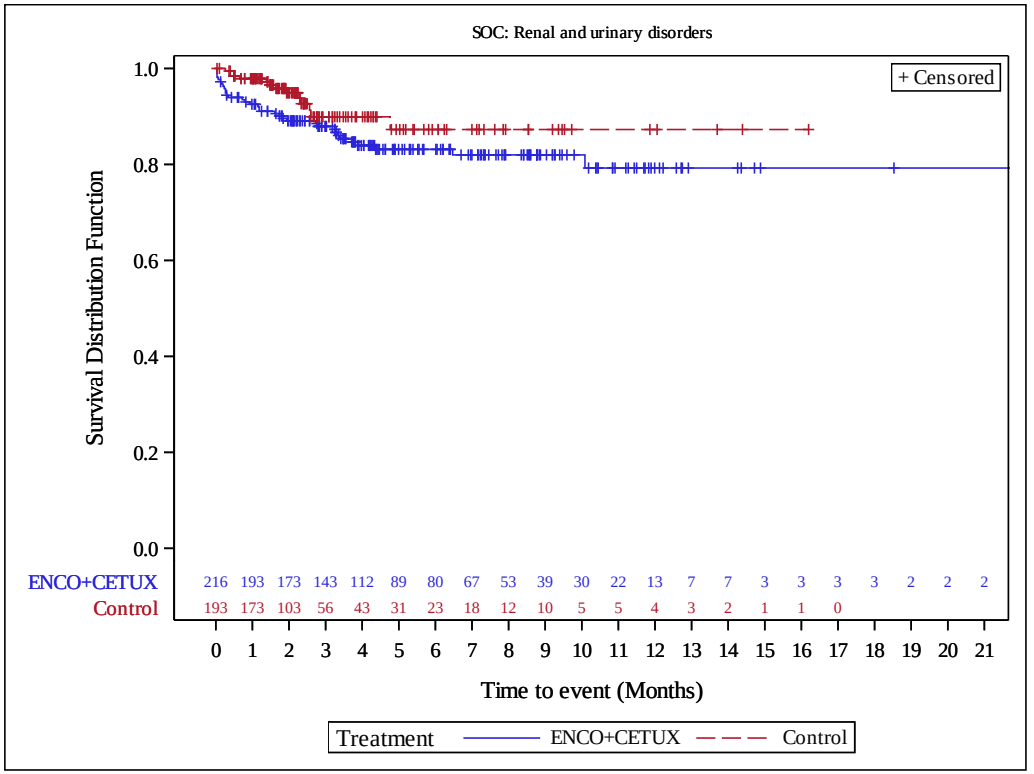
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



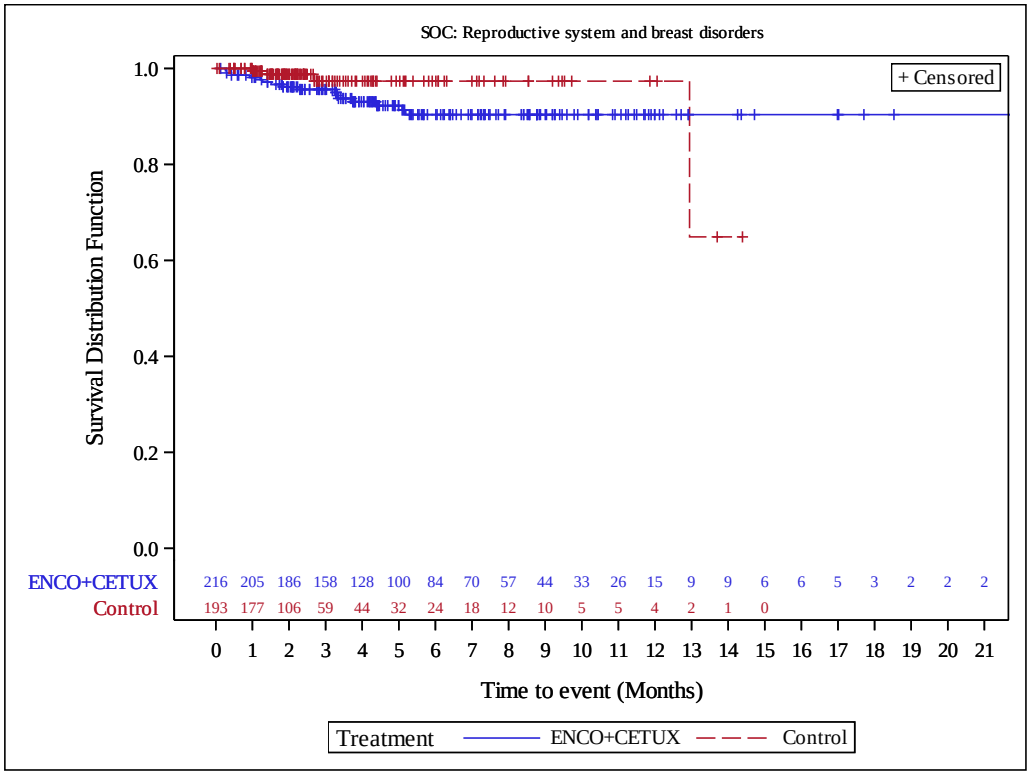
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



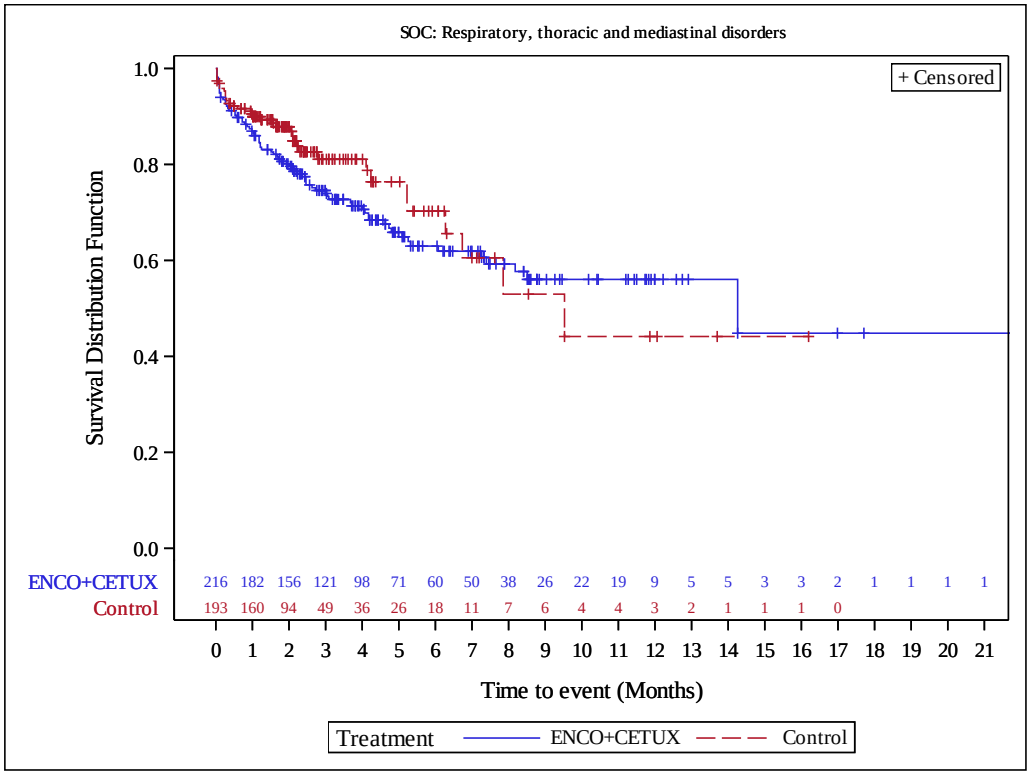
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



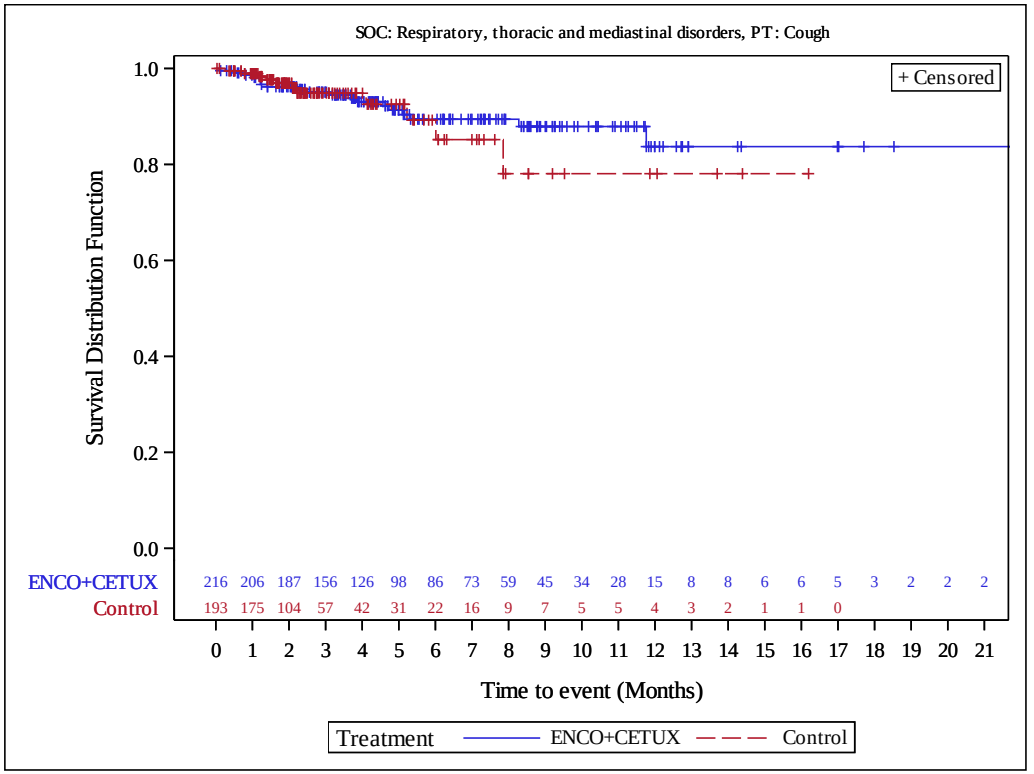
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



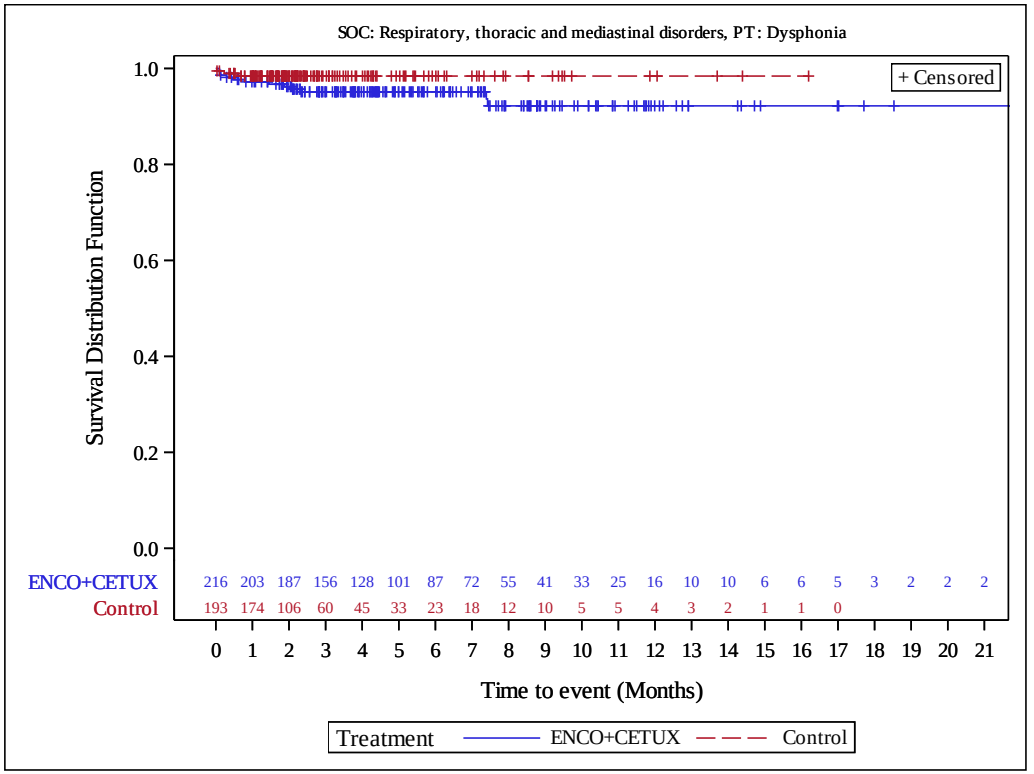
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



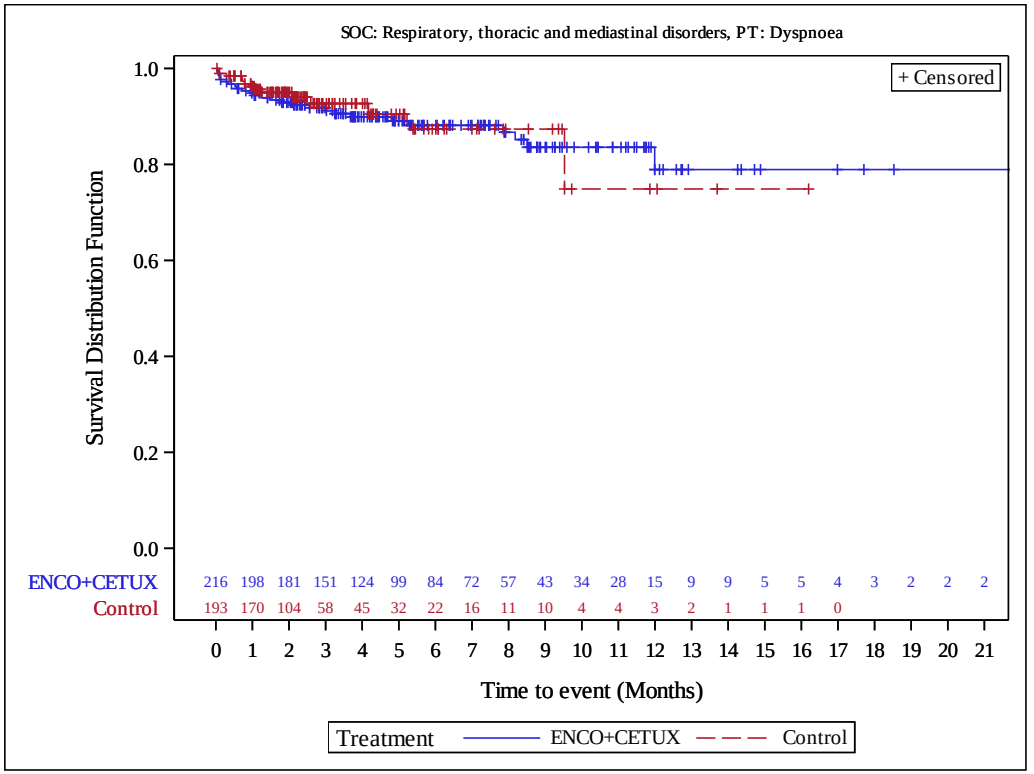
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



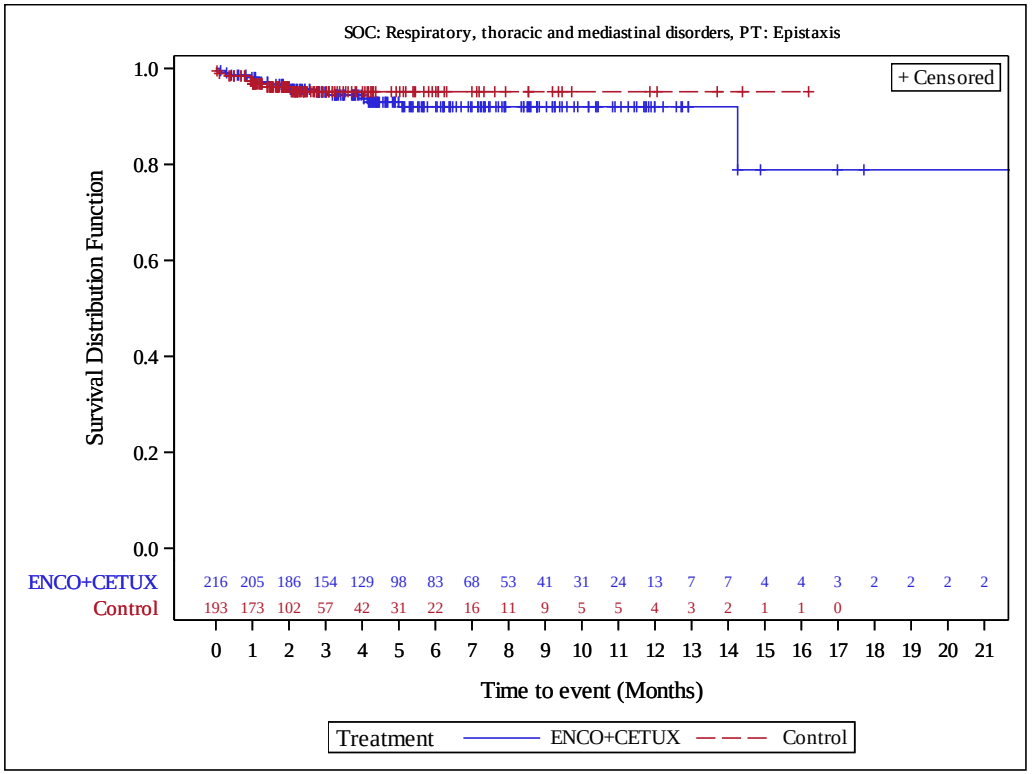
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



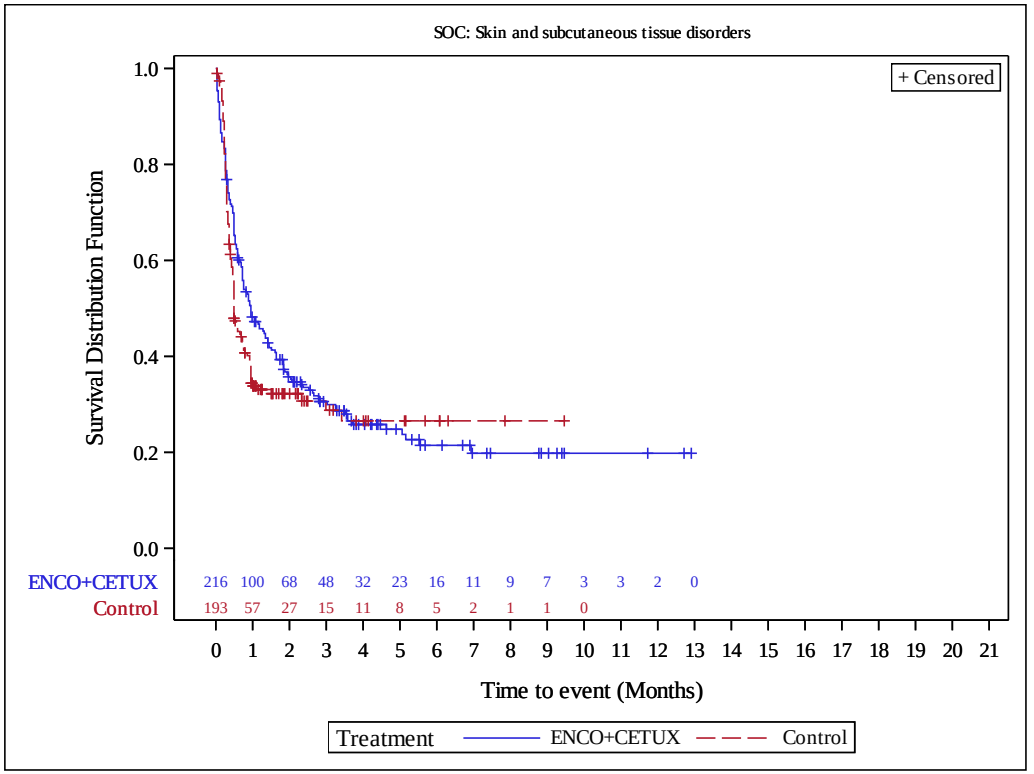
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



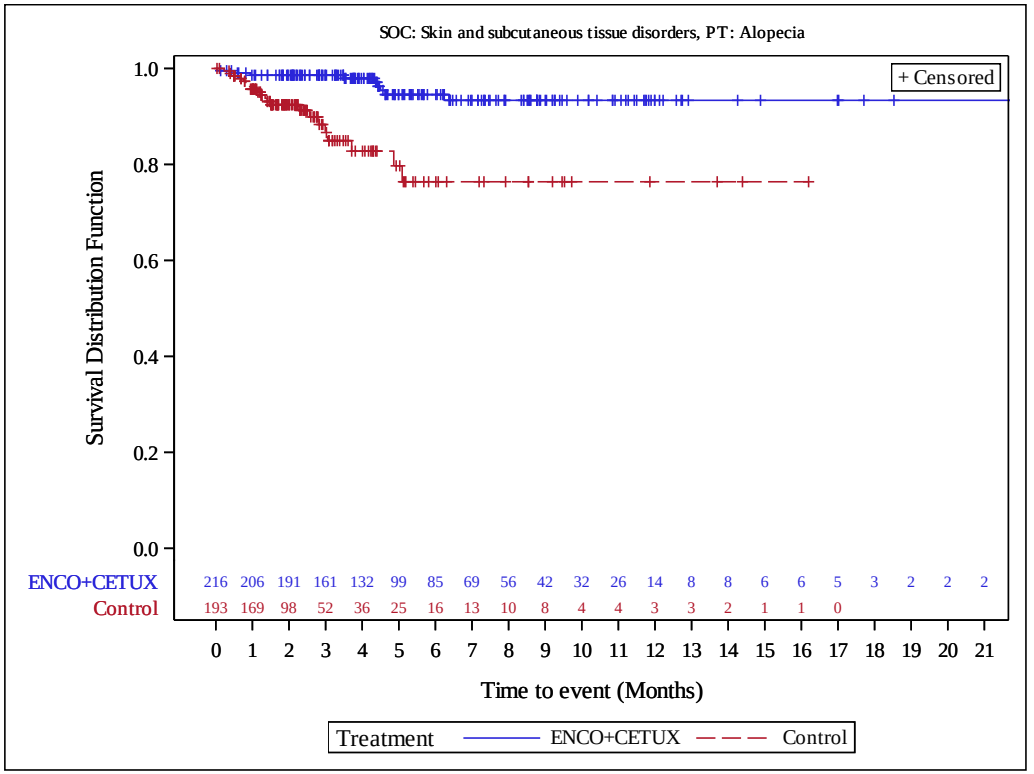
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



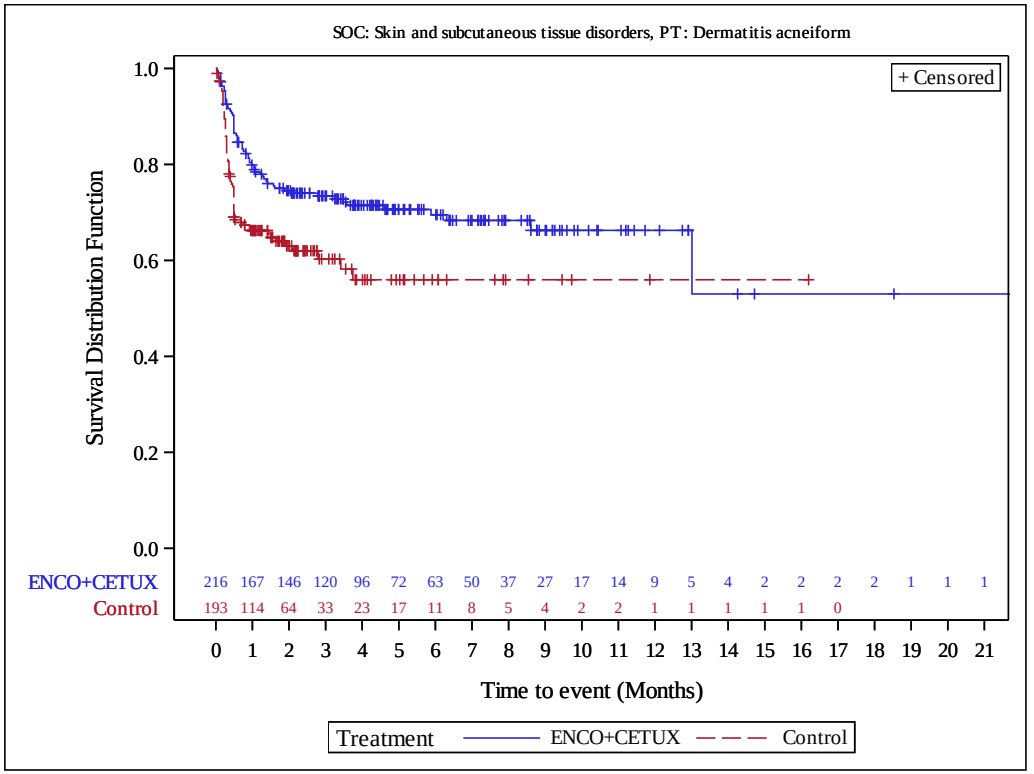
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



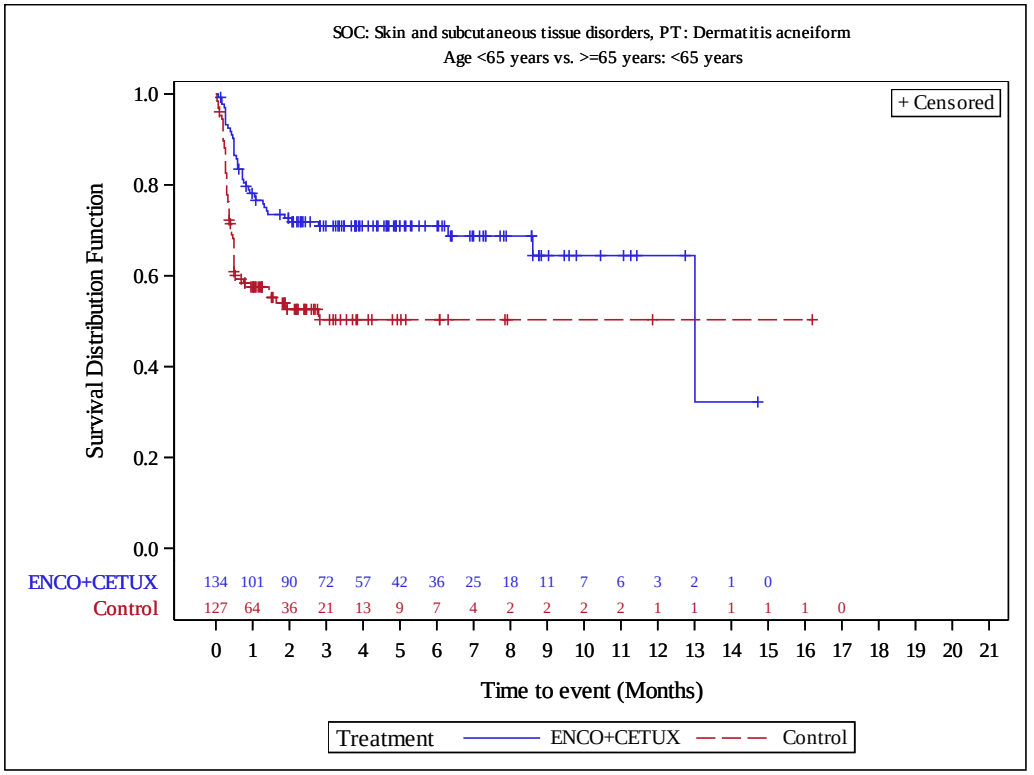
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



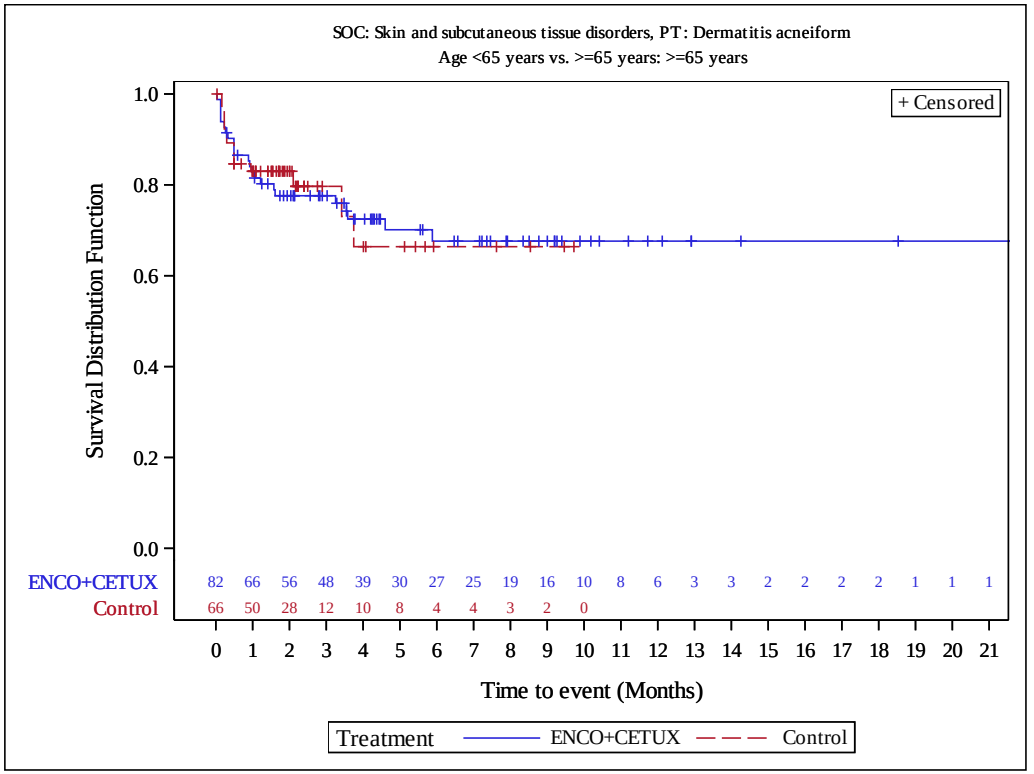
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



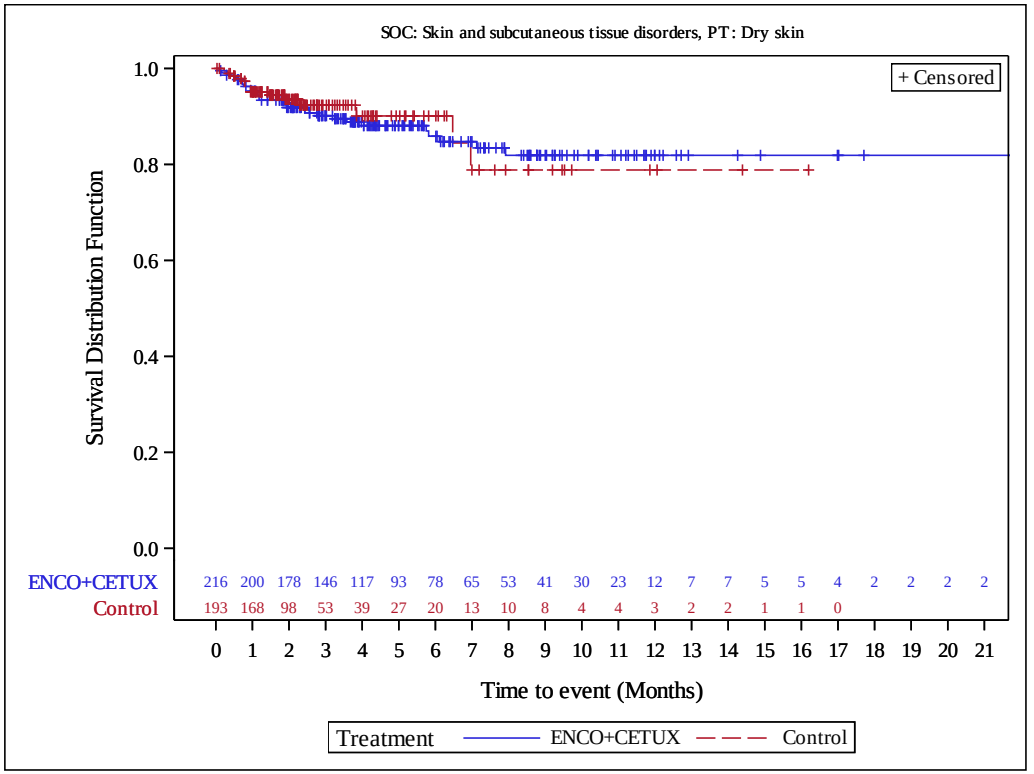
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



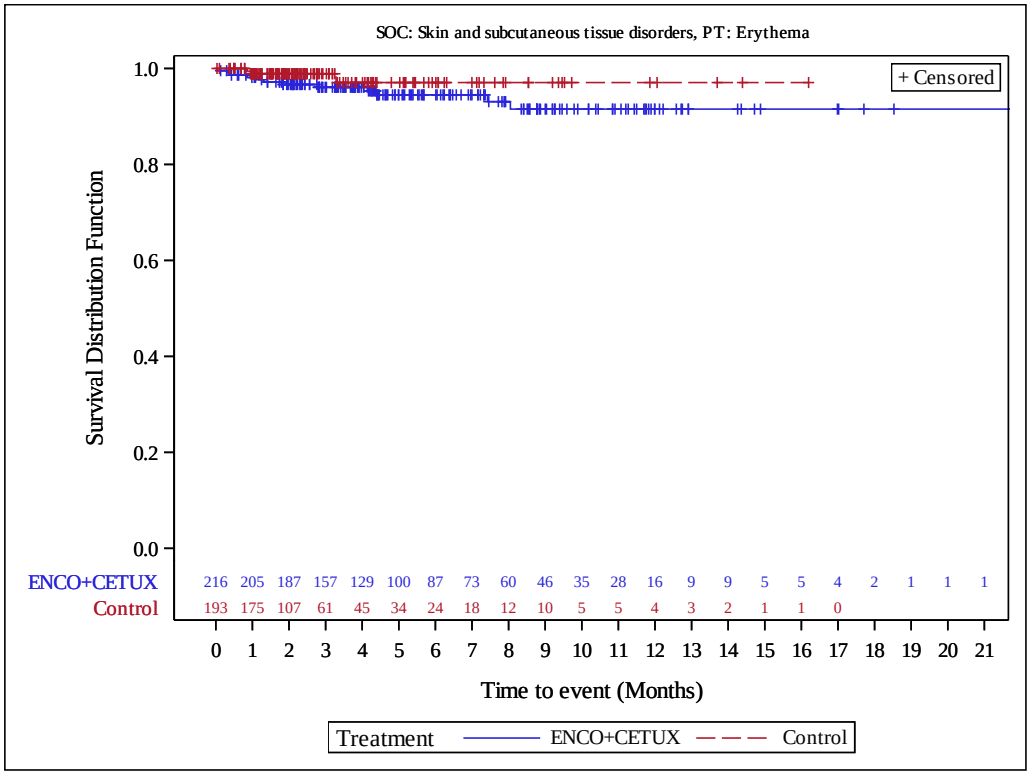
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



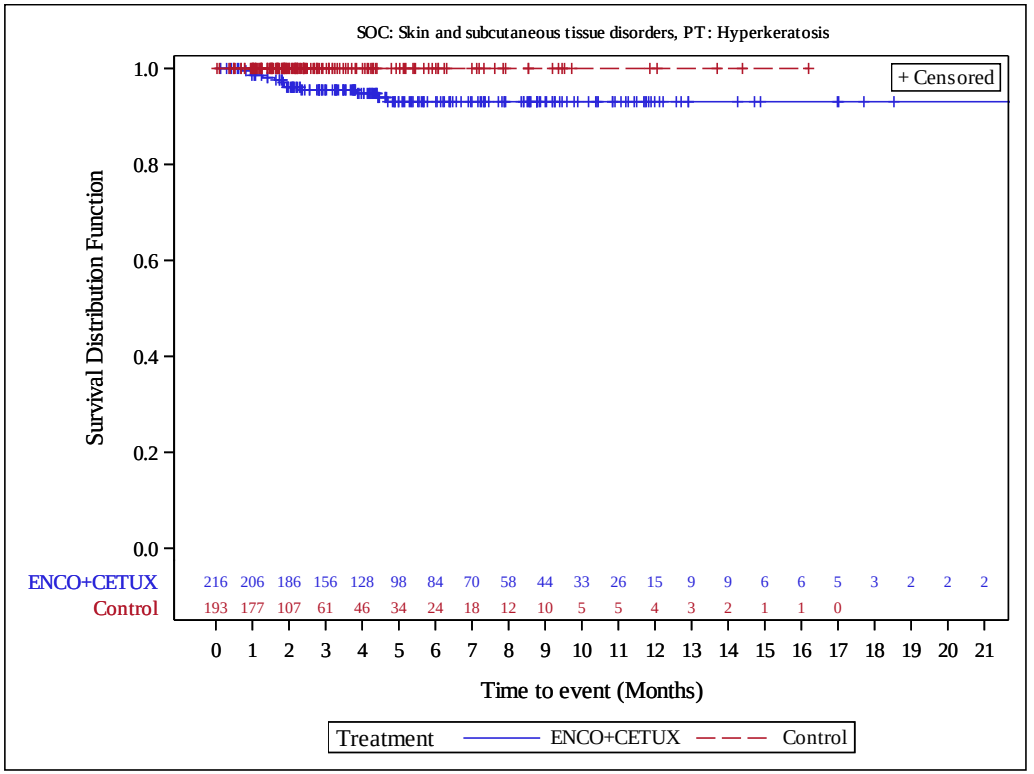
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



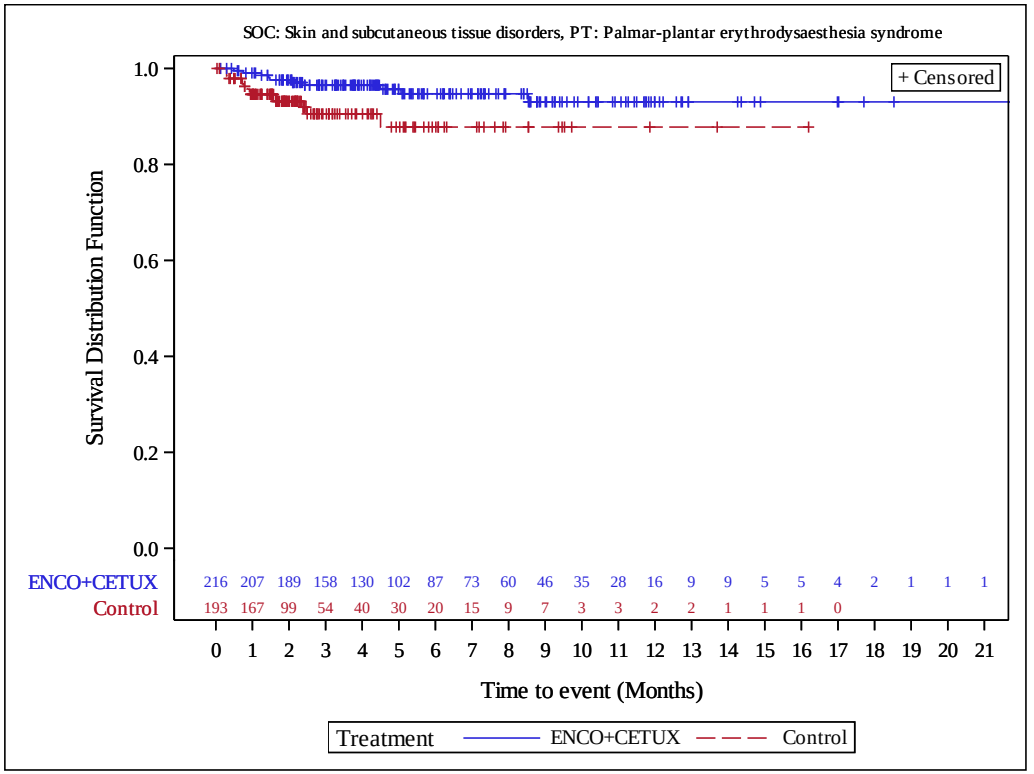
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



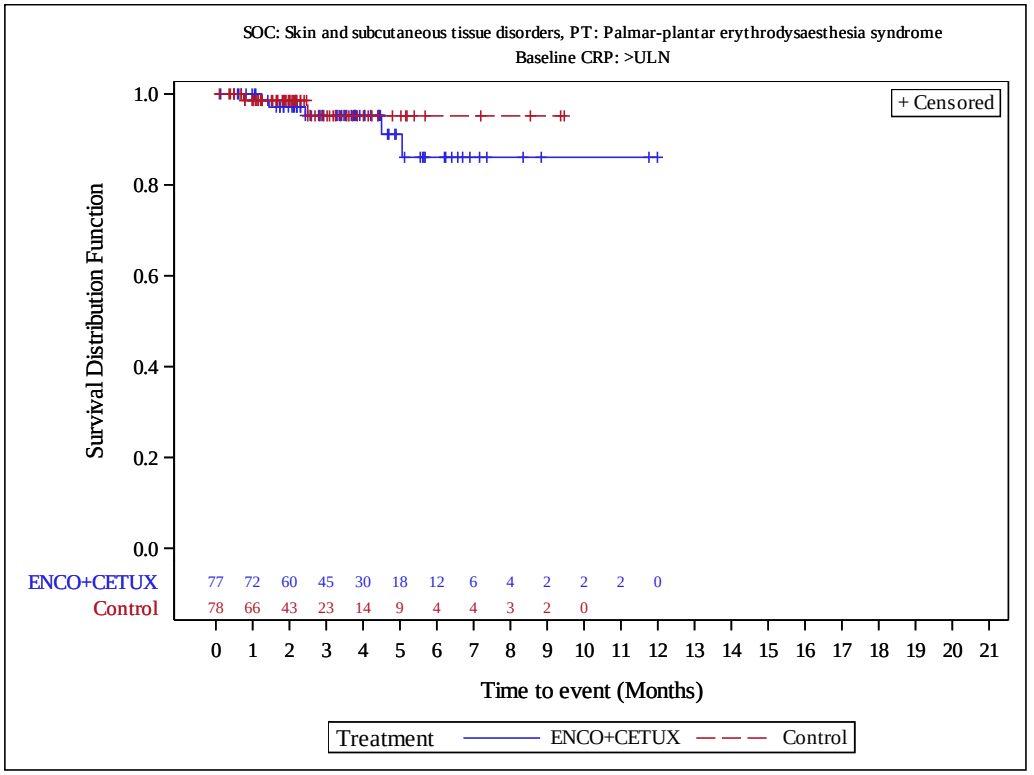
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



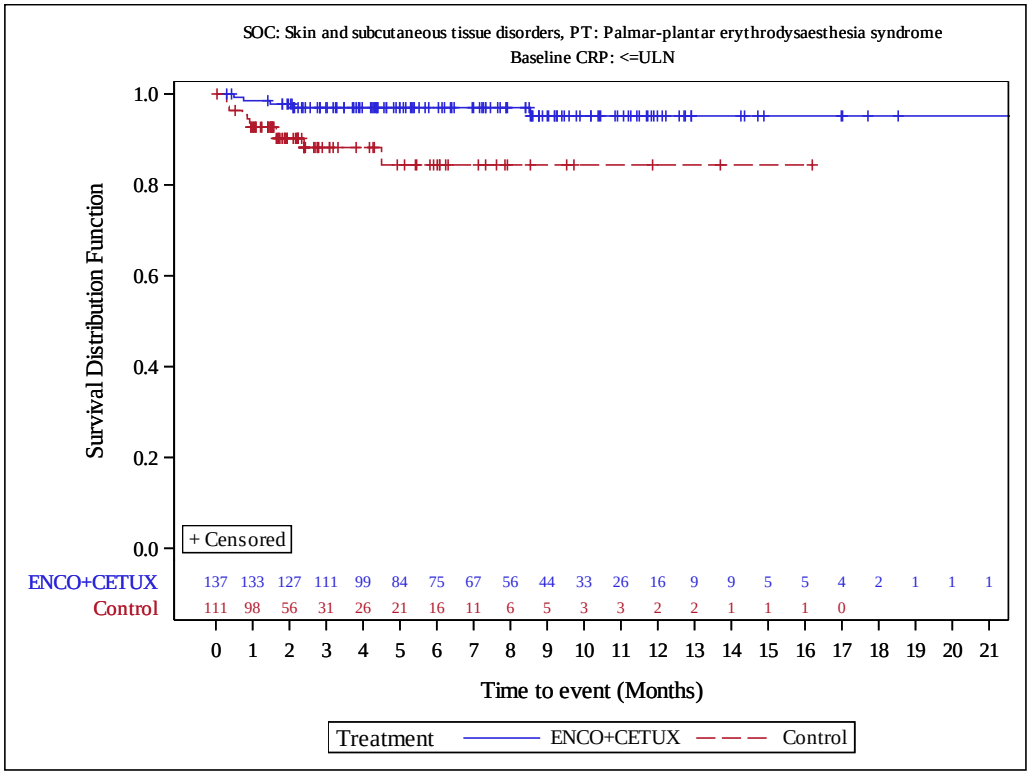
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



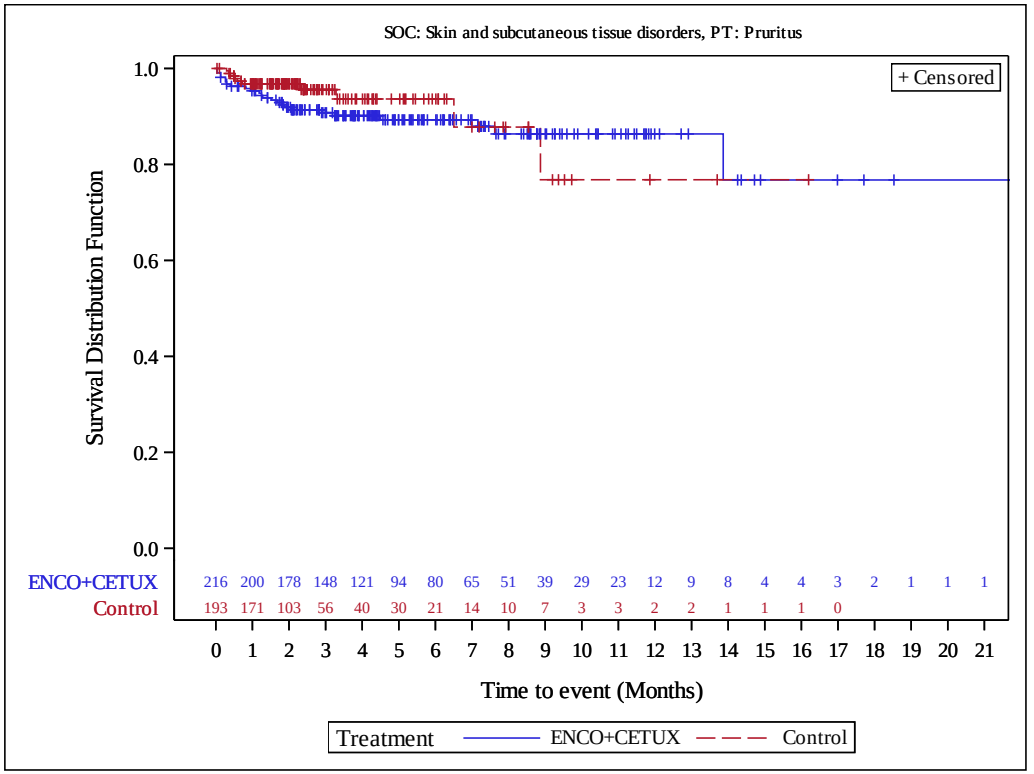
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



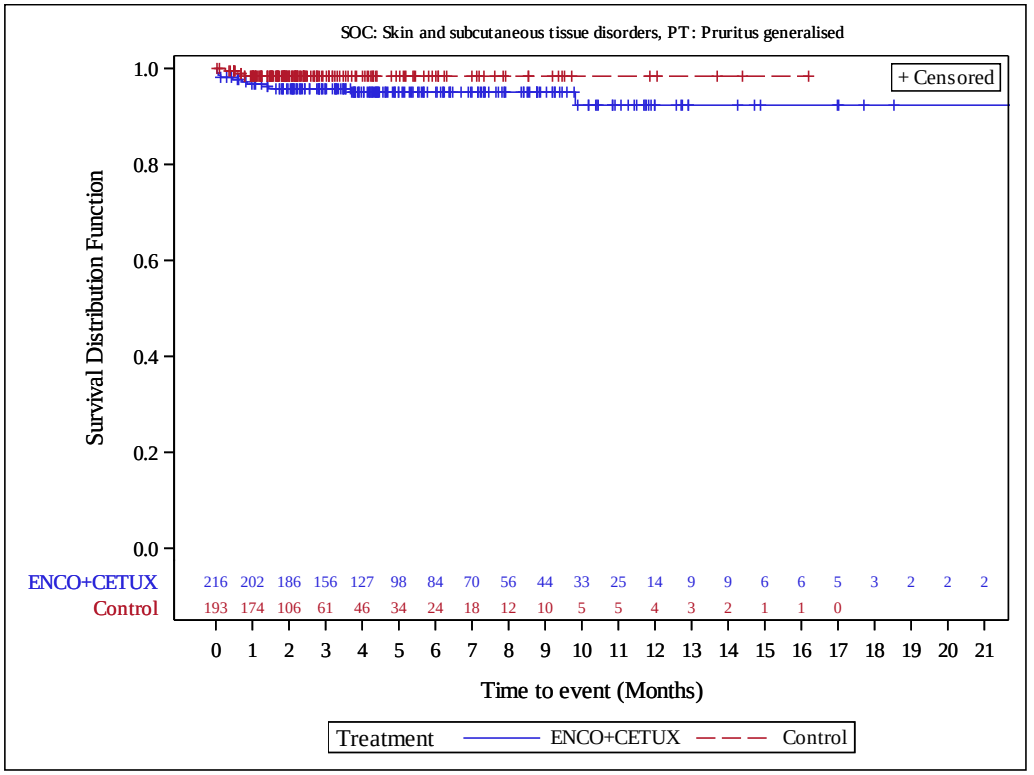
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



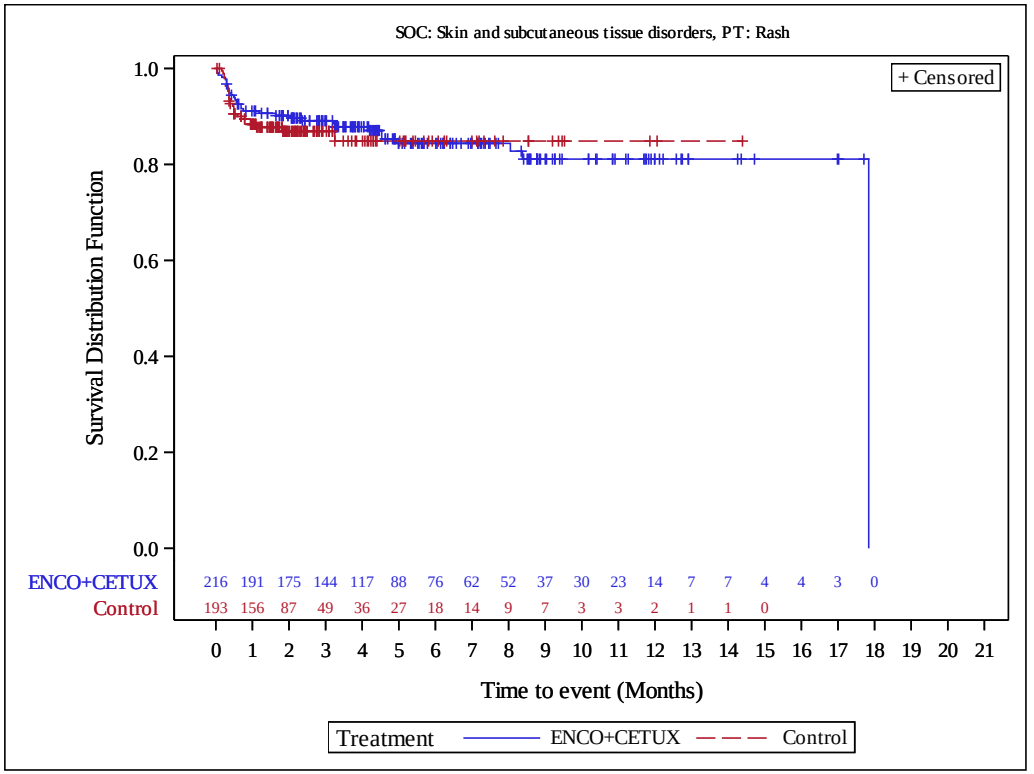
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



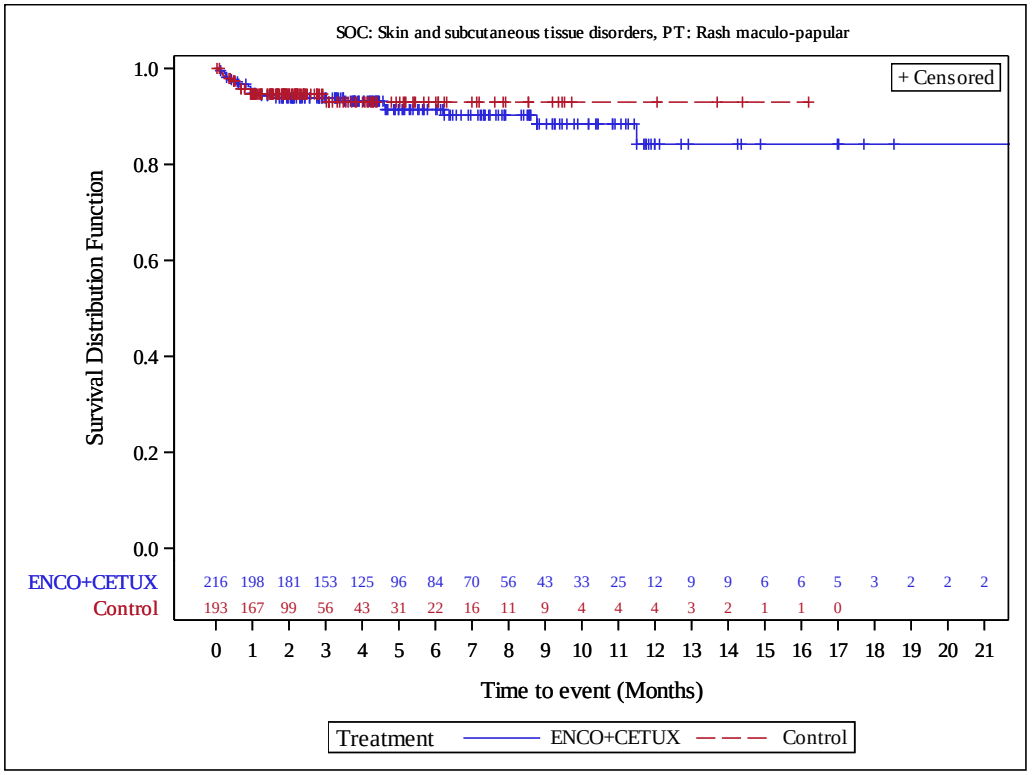
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



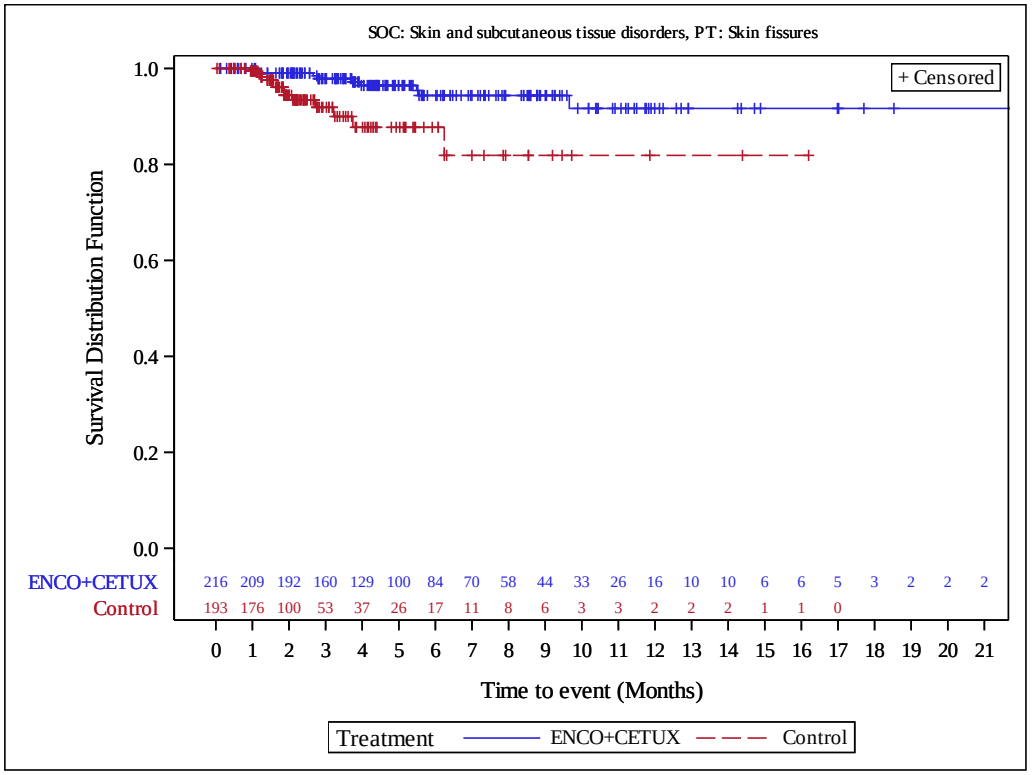
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



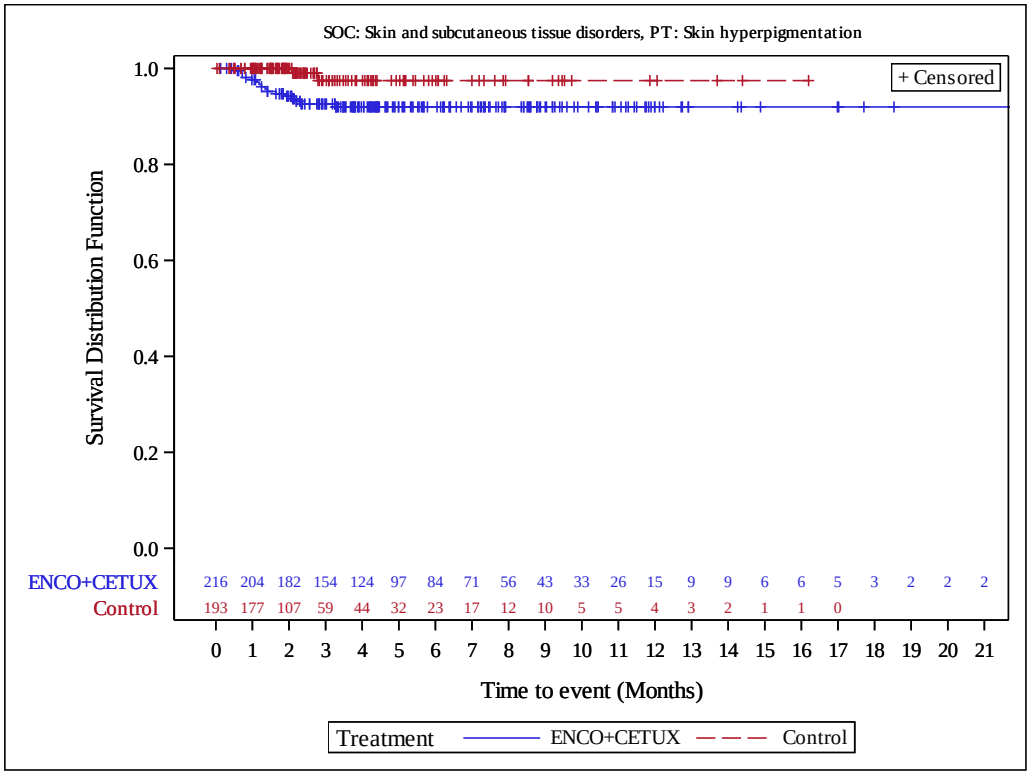
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



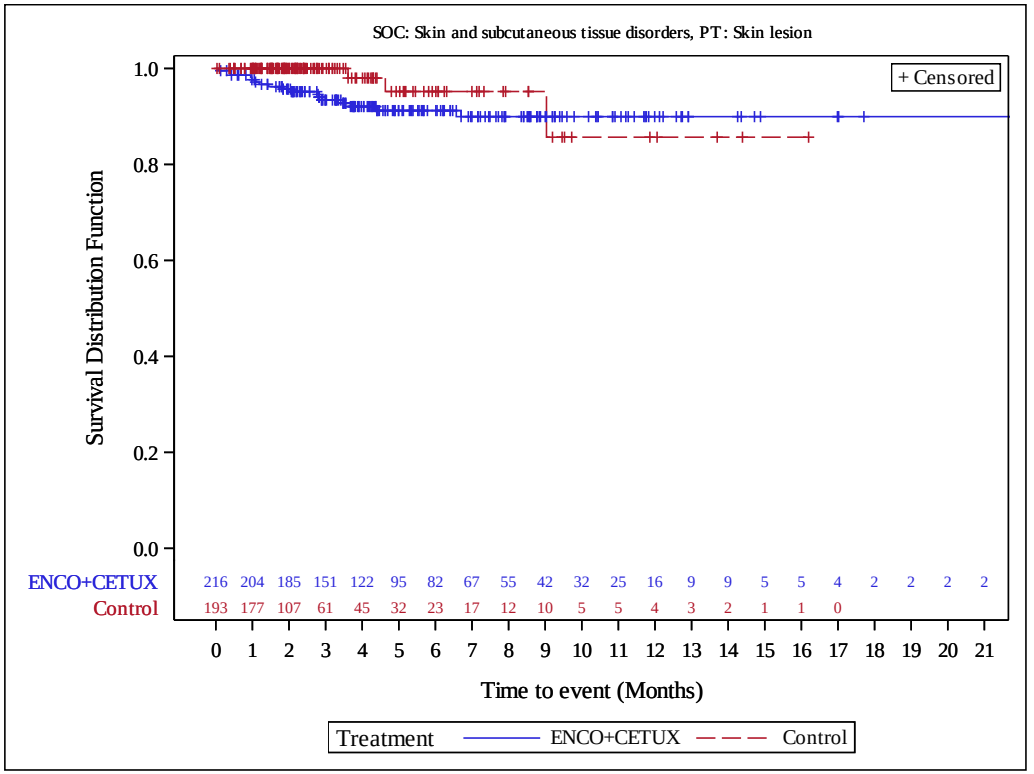
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



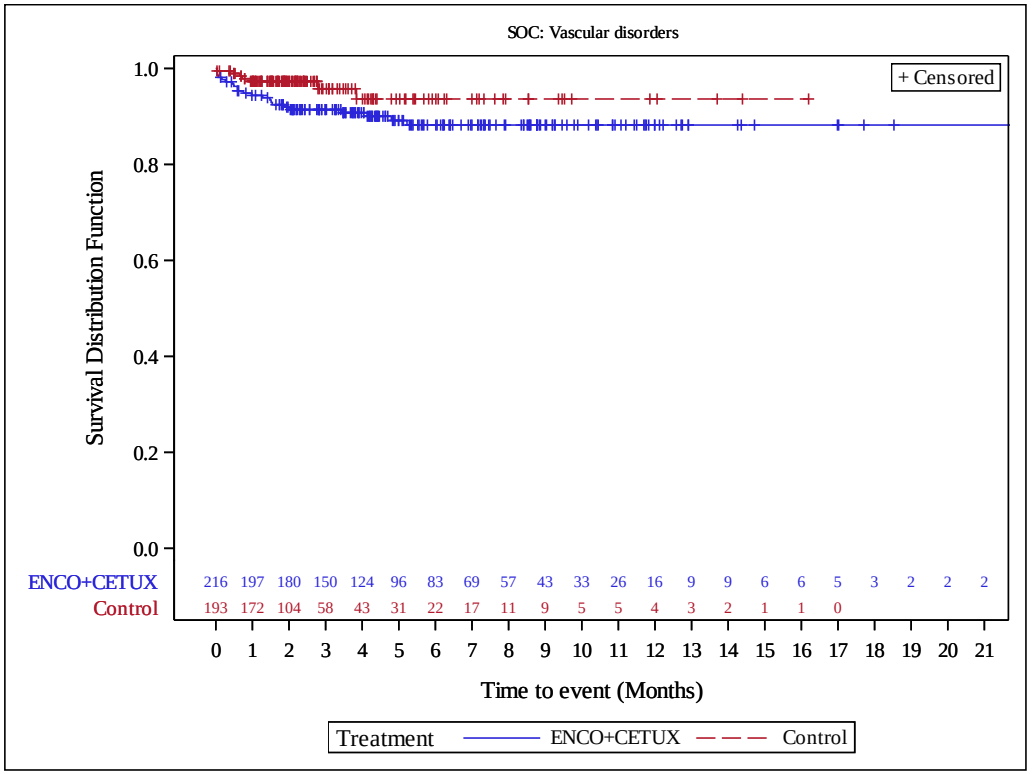
Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020

Pierre Fabre Pharma GmbH
Array-818-302 - (Snapshot Date: 15AUG2019) Version: Final
Doublet Population
Kaplan Meier Plot of Time to First Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE Grade <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Set)



Pierre Fabre CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 30APR2020