



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Encorafenib

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	24
4. Verfahrensablauf	24
5. Beschluss	26
6. Anhang.....	40
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	40
B. Bewertungsverfahren	49
1. Bewertungsgrundlagen.....	49
2. Bewertungsentscheidung	49
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
2.2 Nutzenbewertung	49
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	49
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
2.2.4 Therapiekosten.....	49
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	50
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	51
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	55
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	56

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	56
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	58
5.1	Stellungnahme: Pierre Fabre Pharma GmbH	58
5.2	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	136
5.3	Stellungnahme: Amgen GmbH	141
5.4	Stellungnahme: Merck Serono GmbH	145
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH	154
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	159
5.7	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	164
5.8	Stellungnahme: DGHO, AIO, DGVS.....	168
D.	Anlagen	188
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	188
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	203

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Encorafenib (Braftovi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 2. Juni 2020 hat Encorafenib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Juni 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Encorafenib mit dem neuen Anwendungsgebiet „Encorafenib ist angezeigt: [...] in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Encorafenib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Encorafenib (Braftovi) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab
 - Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab
 - Trifluridin/Tipiracil
 - 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
 - Capecitabin ± Bevacizumab
- unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die spezifische Behandlungssituation des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, sind keine Wirkstoffe explizit zugelassen. Für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach systemischer Vortherapie, welches auch BRAF-V600E-Mutationen umfasst, stehen als Monotherapie oder im Rahmen von Kombinationstherapien die Wirkstoffe Trifluridin/Tipiracil, 5-Fluoruracil (ggf. in Kombination mit Calciumfolinat), Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan, Mitomycin, Regorafenib, Bevacizumab, Ramucirumab, Aflibercept, Cetuximab und Panitumumab zur Verfügung.

zu 2.

Für das Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.

zu 3.

Für das Anwendungsgebiet des metastasierten Kolorektalkarzinoms liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Beschluss vom 1. Oktober 2020: Trifluridin/Tipiracil
- Beschluss vom 1. September 2016: Ramucirumab
- Beschluss vom 17. März 2016: Regorafenib
- Beschluss vom 15. August 2013: Aflibercept

zu 4.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die vorliegende Evidenz konkret zu Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben, ist insgesamt limitiert. Die vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten und Cochrane Reviews stellen nicht auf die konkrete Patientenpopulation der BRAF-V600-mutierten Patienten ab. In den Leitlinien wird in den Therapieempfehlungen für BRAF-V600-mutierten Patienten überwiegend auf die

Erstliniensituation abgestellt. Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert jedoch die Zweitlinientherapie und darauffolgende Therapielinien.

Aufgrund der schlechten Prognose für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation empfehlen einige Leitlinien die frühzeitige Einleitung einer intensivierten Chemotherapie (z.B. mit FOLFOXIRI ± Bevacizumab). Die Evidenz zu dieser Empfehlung wird jedoch bereits in den Leitlinien als lediglich hypothesengenerierend betrachtet, da es sich dabei ausschließlich um kleinere Subgruppenanalysen handelt. Alternativ wird auch der Einschluss in eine klinische Studie empfohlen.

In Bezug auf nachfolgende Therapielinien werden in Leitlinien unter anderem der Einsatz einer Chemotherapie-Doublette in Kombination mit VEGF-Inhibitoren sowie experimentelle Verfahren erwähnt.

Insgesamt zeigt sich jedoch aus der vorliegenden Evidenz und anhand der entsprechenden Ausführungen in Leitlinien zu Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren, dass sich eine spezifische Standardtherapie für diese Patienten nach systemischer Vortherapie nicht benennen lässt. Eine BRAF-Mutation wird, laut Stellungnahme der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren, zurzeit als ein prognostischer nicht jedoch als ein prädiktiver Marker verwendet.

Somit kommen grundsätzlich jene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, die unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus einen Standard darstellen. Für die Gesamtpopulation von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, d.h. unabhängig vom BRAF-V600E-Mutationsstatus, werden in den Leitlinien für die Zweitlinie verschiedene Kombinations- oder Monotherapien unter Auswahl der Wirkstoffe 5-Fluorouracil (ggf. in Kombination mit Calciumfolinat), Capecitabin, Oxaliplatin- und/oder Irinotecan sowie VEGF- oder EGFR-Inhibitoren genannt. Dabei sollte sich die Zweitlinienbehandlung im Rahmen des sequentiellen Einsatzes aktiver Substanzen nach der Vortherapie richten. Bislang wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz für die Gesamtpopulation von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nicht nachgewiesen. In den Leitlinien wird für Patienten, die in der Erstlinie ein Oxaliplatin-haltiges Therapieregime erhalten haben, für die folgende Therapielinie standardmäßig eine Irinotecan-haltige Chemotherapie genannt und umgekehrt. Speziell für die Zweitlinientherapie liegt für die Kombinationstherapien 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX), 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI), oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) Evidenz vor. Bei herabgesetztem Allgemeinzustand können Monotherapien (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin) in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden. Der Einsatz einer Irinotecan-haltigen Monotherapie wird in den Leitlinien im Rahmen einer sequentiellen Chemotherapie nach einer Fluorouracil-Monotherapie genannt.

Zusätzlich stehen mit Aflibercept und Ramucirumab zwei weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Anti-VEGF-Therapeutika zur Verfügung, die nach vorausgegangener Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie eingesetzt werden können. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI gegenüber FOLFIRI ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. August 2013), während ein Zusatznutzen für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber FOLFIRI nicht belegt ist (Beschluss vom 1. September 2016). In mehreren Studien erzielte der Einsatz von VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab, Aflibercept oder Ramucirumab) in Kombination mit Chemotherapie in der Zweitlinie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie, weshalb der Einsatz von VEGF-Inhibitoren in der Zweitlinie für die Gesamtpopulation von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in Betracht gezogen werden sollte.

Auch EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) können in Kombination mit FOLFIRI oder Irinotecan für Patienten mit RAS-Wildtyp Tumoren zum Einsatz kommen. Gleichzeitige Mutationen von RAS- und BRAF Genen sind sehr selten und werden daher als sich gegenseitig ausschließend betrachtet. Daher wird davon ausgegangen, dass EGFR-Inhibitoren für BRAF-mutierte Tumore hier grundsätzlich angezeigt sein können. Der Stellenwert der anti-EGFR-

Substanzen auch bei Vorliegen einer BRAF-Mutation ist jedoch nicht abschließend geklärt und ist zudem Gegenstand kontroverser Diskussionen in den Leitlinien. Die klinischen Experten gaben hierzu in ihren Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung an, dass Tumore mit BRAF-Mutation, in der Zweitlinie und den Folgelinien, in der Versorgungsrealität zurzeit, aufgrund fehlender spezifischer Therapien und hochwertiger Evidenz, grundsätzlich genauso behandelt werden wie Patienten ohne BRAF-Mutation. Dies beinhaltet auch den Einsatz von EGFR-Inhibitoren.

Für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom in späteren Therapielinien stehen mit Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib zwei weitere Therapieoptionen zur Verfügung, die in den Leitlinien für spätere Therapielinien empfohlen werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020).

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für Regorafenib gegenüber Best-Supportive-Care kein Zusatznutzen nachgewiesen werden (Beschluss vom 17. März 2016). Des Weiteren ist Regorafenib gegenwärtig in Deutschland außer Vertriebsverbot und steht nicht für die Regelversorgung zur Verfügung. Regorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.

Hinsichtlich der zuvor angeführten, unterschiedlichen Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen, hängt die konkrete Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Faktoren ab, zu denen regelhaft der Allgemeinzustand sowie der Art und Anzahl der Vortherapien gehören.

Somit wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der oben genannten Therapieoptionen sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Afibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab
 - Irinotecan
 - Trifluridin/Tipiracil
 - 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
 - Capecitabin ± Bevacizumab
- unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien.

Mit der Ergänzung der EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) in Kombination mit Irinotecan haltigen Therapien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie BEACON CRC für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Ergebnisse ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie BEACON CRC Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten Zulassungsstudie BEACON CRC vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Studie herangezogen.

Studie BEACON CRC

Bei der Studie BEACON CRC handelt es sich um eine 3-armige, offene, internationale, randomisierte Studie zum Vergleich von Encorafenib + Cetuximab und Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in den Interventionsarmen gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm. Im Kontrollarm der Studie BEACON CRC bestimmte der Prüfarzt vor der Randomisierung welche der beiden Optionen im Falle einer Zuteilung zu geben war. Da die Zulassung von Encorafenib für das neue Anwendungsgebiet nur Encorafenib + Cetuximab umfasst, ist der Interventionsarm Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung und wird im Folgenden nicht weiter beschrieben.

In die Studie BEACON CRC wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und einem BRAF-V600E-mutierten Tumor eingeschlossen, die eine Tumorprogression nach 1 oder 2 Therapieregimes im metastasierten Stadium hatten. Patienten, die 2 Vortherapien erhalten hatten, mussten zuvor Oxaliplatin erhalten oder abgelehnt haben, es sei denn, es war kontraindiziert. Eine Vorbehandlung mit RAF-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren oder EGFR-Inhibitoren war nicht erlaubt. Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) durfte zu Studienbeginn maximal 1 betragen. Es wurden 220 Patientinnen und Patienten dem Interventionsarm mit Encorafenib + Cetuximab und 221 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugewiesen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben und die Gesamtansprechrates. Sekundäre Endpunkte waren Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Der geplante, primäre Datenschnitt fand am 11.02.2019 statt. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse eines weiteren Datenschnitts vom 15.08.2019 herangezogen. Dieser Datenschnitt wurde auch der EMA vorgelegt, jedoch ist unklar, ob dieser Datenschnitt von der EMA gefordert wurde. Die finale Analyse der Studie wird Ende 2021 erwartet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie BEACON CRC zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab.

Unter Berücksichtigung der schlechten Überlebensprognose für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren sowie dem fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadium wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in der Studie BEACON CRC als sekundärer Endpunkt erhoben 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. Die Beurteilung der Krankheits- bzw. Tumorprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien in der Version 1.1. Die primäre Analyse basiert auf der Tumorbewertung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungskomitee (BICR).

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie BEACON CRC durch die Symptomskalen des Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie mittels des Fragebogens PGIC (Patient Global Impression of Change) erhoben. Die mittels PGIC ermittelten Ergebnisse wurden wegen zu geringer Rücklaufzeiten nicht herangezogen.

Für die Symptomskalen des Fragebögen EORTC QLQ-C30 werden die vorliegenden Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, nicht herangezogen, da der Abbruch der Erhebung der Daten bei Patienten im Kontrollarm deutlich früher und häufiger auftrat als im Interventionsarm. Dadurch wurde hier potenziell die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen. Daher werden vom G-BA ausschließlich die MMRM Analysen mit den standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'g) herangezogen. Dabei bestehen jedoch Unsicherheiten, da die Endpunkterhebungen zum Behandlungsende und in der Nachbeobachtung nach 30 Tagen nicht in die MMRM-Analysen eingegangen sind.

Die MMRM Analysen zur Symptomatik zeigen für Patienten, die mit Encorafenib + Cetuximab behandelt wurden, eine relevant geringere Belastung durch das Symptom „Diarrhö“. Bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit sowie Obstipation zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der mittleren Veränderung. Die 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Gesundheitszustand

In der Studie BEACON CRC wurde der Gesundheitszustand mittels dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben. Die vorliegenden Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, werden nicht herangezogen, da der Abbruch der Erhebung der Daten bei Patienten im Kontrollarm deutlich häufiger und früher auftrat als im Interventionsarm. Dadurch wurde hier potenziell die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen. Daher werden vom G-BA ausschließlich die MMRM Analysen mit den standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'g) herangezogen. Dabei bestehen jedoch Unsicherheiten, da die Endpunkterhebungen zum Behandlungsende und in der Nachbeobachtung nach 30 Tagen nicht in die MMRM-Analysen eingegangen sind.

In den MMRM-Analysen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und Kontrollarm.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Morbidität zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab anhand einer relevant geringeren Belastung durch das Symptom „Diarrhö“.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BEACON CRC mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Fragebogens FACT-C ermittelt. Der Fragebogen FACT-C besteht aus den Tumor-generischen Teil FACT-G sowie einem indikationsspezifischen Teil. Da die Ergebnisse des indikationsspezifischen Teils des FACT-C, aufgrund von Abweichungen vom Scoringalgorithmus, nicht verwertbar sind, wurde hier nur der Tumor-generische Teil des Fragebogens (FACT-G) herangezogen. Die vorliegenden Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, werden nicht herangezogen, da der Abbruch der Erhebung der Daten bei Patienten im Kontrollarm deutlich häufiger und früher auftrat als im Interventionsarm. Dadurch wurde hier potenziell die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen. Daher werden vom G-BA ausschließlich die MMRM Analysen mit den standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'g) herangezogen. Dabei bestehen jedoch Unsicherheiten, da die Endpunkterhebungen zum Behandlungsende und in der Nachbeobachtung nach 30 Tagen nicht in die MMRM-Analysen eingegangen sind.

Es zeigen sich im Gesamtscore des Tumor-generischen Fragebogens FACT-G sowie im speziellen im Endpunkt körperliches Wohlbefinden in der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm. Die 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

In den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigt sich im Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied. Die 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

In der Gesamtschau lässt sich daher weder ein Vorteil noch ein Nachteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Encorafenib + Cetuximab ableiten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE Gesamt)

In der Studie BEACON CRC haben ca. 98,1% der Patienten im Interventionsarm und ca. 98,4 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

Hinsichtlich der von schwerwiegenden UE betroffenen Patienten zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Encorafenib + Cetuximab.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

In der Studie BEACON CRC haben ca. 57,4 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 64,2 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis erfahren. In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein Vorteil für Encorafenib + Cetuximab.

Abbruch wegen UE

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts haben im Interventionsarm 12 % der Patienten und im Vergleichsarm 17,1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Encorafenib + Cetuximab.

Spezifische UE

Bei den Ergebnissen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Encorafenib + Cetuximab in der System Organ Class (SOC) von Erkrankungen des Haut und des Unterhautgewebes.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ausschließlich positive Effekte für Encorafenib + Cetuximab. Daher wird eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben, liegen Ergebnisse aus der Studie BEACON CRC zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Behandlung mit Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab vor.

Für das Gesamtüberleben der Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab, deren Ausmaß unter Berücksichtigung der schlechten Überlebensprognose für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren sowie dem

fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadium als eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Encorafenib + Cetuximab anhand einer relevant geringeren Belastung durch das Symptom „Diarrhö“.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Encorafenib + Cetuximab ableiten.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen ausschließlich positive Effekte für Encorafenib + Cetuximab. Daher wird eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

Insgesamt wird anhand der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie BEACON CRC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Encorafenib + Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Zum Verzerrungspotential der Studienergebnisse

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie BEACON CRC.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als insgesamt hoch eingestuft. Dem zugrunde liegt die fehlende Verblindung der Studie BEACON CRC sowie der Sachverhalt, dass 28 (13 %) der randomisierten Patienten im Kontrollarm und 4 (2 %) der randomisierten Patienten im Interventionsarm, also ein relevant größerer Anteil der Patienten im Kontrollarm, die Studienbehandlung nicht begonnen hat und in den Analysen aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben fehlen.

Auf Endpunktebene ergeben sich zusätzliche Unsicherheiten der Ergebnissicherheit, die sich durch die subjektive Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in einem offenen Studiendesign in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie dem Endpunkt Abbruch wegen UEs ergeben.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie BEACON CRC generiert große Unsicherheiten in der Aussagesicherheit. Irinotecan + Cetuximab sowie FOLFIRI + Cetuximab stellen zwar eine Behandlungsoption im Rahmen der patientenindividuellen Therapie dar, es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass eine Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet in der Versorgungsrealität entsprechend dem Kontrollarm behandelt würden. Damit erfüllt die Studie BEACON nur teilweise die Anforderung eines Vergleichs gegen den aktuellen Behandlungsstandard, obwohl die BRAF-Mutation der Tumore nicht als prädiktiver Faktor für die Therapiewahl herangezogen wurde.

Daher wird in der Gesamtschau die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) als Anhaltspunkt eingestuft.

2.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Encorafenib:

„Encorafenib ist angezeigt in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab
- Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab
- Trifluridin/Tipiracil
- 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, offenen Studie BEACON CRC zum Vergleich von Encorafenib + Cetuximab gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm vor.

Für das Gesamtüberleben der Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab, deren Ausmaß unter Berücksichtigung der schlechten Überlebensprognose für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren sowie dem fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadium als eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Encorafenib + Cetuximab anhand einer relevant geringeren Belastung durch das Symptom „Diarrhö“.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Encorafenib + Cetuximab ableiten.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen ausschließlich positive Effekte für Encorafenib + Cetuximab. Daher wird eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

Insgesamt wird anhand der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie BEACON CRC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Encorafenib + Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

2.5 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Anzahl von ca. 525–1233 Patienten stellt insgesamt eine Unterschätzung dar. Diese beruht hauptsächlich darauf, dass der pharmazeutische Unternehmer für die Berechnung nur die Inzidenz, nicht aber die Prävalenz der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation heranzieht. Es ist jedoch von einer relevanten Anzahl inzidenter Fällen unter Therapie im Vorjahr auszugehen, so dass diese berücksichtigt werden müssten. Dies trifft vor allem auch deswegen zu, weil auch Patienten mit nur einer bisherigen Vortherapie vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt in seinen Berechnungen nur Patienten, die bereits mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten haben, obwohl das Anwendungsgebiet auch Patienten einschließt, die nur eine Vortherapie erhalten haben. Dies führt zu einer Unterschätzung der oberen Grenze.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in der Bestimmung des Anteilswerts der BRAF-Mutationen. Da der pharmazeutische Unternehmer hier mit den geringeren der in der Literatur vorhandenen Prozentsätze rechnet, trägt auch dies zu einer potentiellen Unterschätzung der Patientenzahlen bei.

2.6 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Braftovi (Wirkstoff: Encorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab soll durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.7 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. November 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Encorafenib	1 x täglich	365	1	365
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				
FOLFOX 4				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	26,1	1	26,1
FOLFOX 6				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				
CAPOX				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus	8	1	8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
ggf.zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab ³				
FOLFIRI				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
ggf. zzgl. Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Ramucirumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Aflibercept	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1

³ Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Cyramza® (Ramucirumab), Stand Mai 2016, Zaltrap® (Aflibercept), Stand Juli 2019 und Peeters et al. 2010 verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab ⁴				
Irinotecan Monotherapie				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Irinotecan + Cetuximab oder Panitumumab ⁵				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und 8-12 eines 28-Tage-Zyklus	13	10	130
5-Fluorouracil ± Bevacizumab				
5-Fluorouracil (de Gramont)				
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
ggf.zzgl. Bevacizumab				

⁴ Peeters et al.: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921462.

Format:

⁵ Sakai et al.: Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). Eur J Cancer. 2020 Aug;135:11-21. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.014. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526634.

Form

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Capecitabin ± Bevacizumab				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Encorafenib	300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
	ab Woche 2: 250 mg/m ² KOF"	475 mg	3 x 100 mg 1 x 500 mg	51,1	3 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	85 mg/m ²	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	200 mg/m ²	380 mg	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1.000 mg	24	72 x 1.000 mg
	600 mg/m ²	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG -	385 mg -	1 x 400 mg -	26,1	26,1 x 400 mg -
	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg		52,2 x 400 mg
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	85 mg/m ²	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m ²	760 mg	1 x 800 mg	12	12 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1.000 mg	12	72 x 1.000 mg
	2.400 mg/m ²	4.560 mg	5 x 1.000 mg		
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m ²	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	8	8 x 200 mg + 8 x 50 mg
Capecitabin	1.000 mg/m ² = 1.900 mg	3.800 mg	8 x 500 mg	112	896 x 500 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) +/- Aflbercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFIRI					
Irinotecan	180 mg/m ²	342 mg	1 x 300 mg +	26,1	26,1 x 300 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 40 mg		52,2 x 40 mg
Folinsäure	400 mg/m ²	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ² 2.400 mg/m ²	760 mg 4.560 mg	1 x 1.000 mg 5 x 1.000 mg	26,1	156,6 x 1.000 mg
ggf. zzgl. Afibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Ramucirumab	8 mg/kg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Afibercept	4 mg/kg	308 mg	2 x 200 mg	26,1	52,2 x 200 mg
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2:	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
Irinotecan +/- Cetuximab oder Panitumumab					
Irinotecan Monotherapie					
Irinotecan	350 mg/m ²	665 mg	1 x 500 mg +	17,4	17,4 x 500 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 100 mg		34,8 x 100 mg
Irinotecan + Cetuximab oder Panitumumab					
Irinotecan	150 mg/m ²	285 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m ² KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2:	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
Trifluridin/Tipiracil					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ²	65 mg	6 x 15 mg + 2 x 20 mg	130	780 x 15 mg + 260 x 20 mg
5-Fluorouracil ± Bevacizumab					
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	200 mg/m ²	380 mg	1 x 500 mg	52,2	52,2 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1.000 mg	52,2	156,6 x 1.000 mg
	600 mg/m ²	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Capecitabin ± Bevacizumab					
Capecitabin	1250 mg/m ² = 2.375 mg	4600 mg	8 x 500 mg +	243,6	1.948,8 x 500 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 300 mg		487,2 x 300 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Encorafenib 75 mg	168 HKP	6.775,43 €	1,77 €	393,68 €	6.379,98 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1.454,38 €	1,77 €	81,99 €	1.370,62 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	299,49 €	1,77 €	16,40 €	281,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aflibercept 200 mg	1 IFK	750,23 €	1,77 €	0,00 €	748,46 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	386,74 €	1,77 €	21,35 €	363,62 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.513,90 €	1,77 €	85,42 €	1.426,71 €
Capecitabin 300 mg ⁶	30 FTA	35,18 €	1,77 €	1,98 €	31,43 €
Capecitabin 500 mg ⁶	120 FTA	147,75 €	1,77 €	11,11 €	134,87 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Capecitabin 500 mg ⁶	60 FTA	85,20 €	1,77 €	6,04 €	77,39 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1.454,38 €	1,77 €	81,99 €	1.370,62 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	299,49 €	1,77 €	16,40 €	281,32 €
5-Fluorouracil 1000 mg ⁶	5 ILO	36,24 €	1,77 €	2,07 €	32,40 €
5-Fluorouracil 1000 mg ⁶	1 ILO	15,98 €	1,77 €	0,42 €	13,79 €
Folinsäure 500 mg ⁶	10 IIL	1.885,14 €	1,77 €	153,10 €	1.730,27 €
Folinsäure 500 mg ⁶	5 ILO	948,38 €	1,77 €	76,08 €	870,53 €
Folinsäure 500 mg ⁶	1 ILO	195,63 €	1,77 €	15,00 €	178,86 €
Folinsäure 800 mg ⁶	5 ILO	1.461,00 €	1,77 €	117,60 €	1.341,63 €
Folinsäure 800 mg ⁶	1 ILO	296,70 €	1,77 €	23,20 €	271,73 €
Irinotecan 100 mg	1 IFK	191,18 €	1,77 €	8,78 €	180,63 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	559,20 €	1,77 €	71,20 €	486,23 €
Irinotecan 500 mg	1 IFK	916,16 €	1,77 €	44,08 €	870,31 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	388,99 €	1,77 €	18,41 €	368,81 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	612,19 €	1,77 €	29,28 €	581,14 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	160,50 €	1,77 €	7,29 €	151,44 €
Panitumumab 400 mg	1 IFK	2.501,51 €	1,77 €	143,28 €	2.356,46 €
Panitumumab 100 mg	1 IFK	641,42 €	1,77 €	35,82 €	603,83 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	429,79 €	1,77 €	23,80 €	404,22 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2.087,10 €	1,77 €	119,00 €	1.966,33 €
Trifluridin/Tipiracil 15 mg	60 FTA	2.289,28 €	1,77 €	0,00 €	2.287,51 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg	60 FTA	3.033,72 €	1,77 €	0,00 €	3.031,95 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix®) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. November 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) fand am 04. Juni 2020 eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 30. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juni 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Encorafenib in Kombination mit Cetuximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 9. November 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juni 2020	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	3. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	17. November 2020 1. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 (BAnz AT 08.02.2021 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Encorafenib gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Encorafenib

Beschluss vom: 17. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 17. Dezember 2020
BAnz AT 22.02.2021 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Dezember 2020):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Afibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab
 - Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab
 - Trifluridin/Tipiracil
 - 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
 - Capecitabin ± Bevacizumab
- unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab und FOLFIRI + Cetuximab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungs- potential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Diarrhoe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei schweren und schwerwiegenden UEs sowie Abbruch wegen UE
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-56) sofern nicht anders indiziert.

Studie BEACON CRC (unverblindete RCT): Encorafenib + Cetuximab **vs.** Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab		Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab		Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	220	9,3 [8,0; 11,3] 128 (58,2)	221	5,9 [5,1; 7,1] 157 (71,0)	0,61 [0,48; 0,77] < 0,001 ^a AD: 3,4 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
PFS (BICR)	220	4,3 [4,1; 5,5] 167 (75,9)	221	1,5 [1,5; 1,9] 147(66,5)	0,44 [0,35; 0,55]; <0,0001 ^a AD: 2,8 Monate
<p>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).</p> <p>b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. vs. = versus</p>					

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab			Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab			Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	MD [95 %-KI] ^b p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
Morbidität							
Symptomatik							
Gesundheitszu- stand (EQ-5D VAS) ^{d, e}	194	67,5 (19,0)	0,90 [-1,00; 2,80]	166	68,7 (18,6)	-2,35 [-5,15; 0,45]	3,25 [-0,13; 6,62]; 0,059
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^{f, e}							
Fatigue	190	39,8 (25,3)	1,90 [-0,34; 4,27]	167	38,5 (24,9)	4,61 [1,16; 8,05]	-2,64 [-6,77; 1,50]; 0,209
Übelkeit und Erbrechen	189	8,4 (16,4)	-0,27 [-2,02; 1,48]	167	11,5 (20,7)	4,35 [1,75; 6,94]	-4,62 [-7,75; -1,48] 0,004 Hedges'g [95 %-KI] -0,31 [-0,52; -0,11]
Schmerzen	191	33,3 (30,1)	-1,03 [-3,57; 1,51]	167	33,2 (30,3)	1,70 [-2,27; 5,67]	-2,73 [-7,44; 1,97]; 0,254
Dyspnoe	189	16,6 (25,9)	2,05 [-0,36; 4,47]	167	16,6 (24,0)	6,27 [2,78; 9,76]	-4,22 [-8,46; 0,02]; 0,051
Schlaflosigkeit	190	27,5 (31,0)	3,00 [0,12; 5,89]	167	33,1 (30,9)	-0,81 [-5,26; 3,65]	3,81 [-1,50; 9,12]; 0,158
Appetitlosigkeit	189	24,7 (30,4)	-1,57 [-4,43; 1,29]	167	25,2 (30,1)	5,15 [0,63; 9,68]	-6,72 [-12,07; -1,38]; 0,014 Hedges'g [95 %-KI] -0,27 [-0,48; -0,06]
Obstipation	190	17,0 (27,4)	-1,56 [-4,00; 0,88]	166	18,5 (29,0)	4,12 [0,46; 7,78]	-5,68 [-10,08; -1,28]; 0,012 Hedges'g

							[95 %-KI] -0,28 [-0,48; -0,07]
Diarrhö	189	17,6 (24,0)	-5,24 [-7,93; -2,55]	167	16,0 (21,3)	7,37 [2,99; 11,76]	-12,61 [-17,75; -7,47]; < 0,001 Hedges'g [95 %-KI] -0,53 [-0,74; -0,31]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^d							
globaler Gesundheitsstatus	193	61,7 (20,8)	0,29 [-1,70; 2,29]	166	62,3 (21,8)	-3,62 [-6,69; -0,55]	3,92 [0,26; 7,57]; 0,036 Hedges'g [95 %-KI] 0,23 [0,02; 0,44]
körperliche Funktion	189	74,1 (20,6)	-2,59 [-4,85; -0,33]	167	75,5 (20,2)	-5,46 [-8,80; -2,12]	2,86 [-1,16; 6,89]; 0,162
Rollenfunktion	191	69,1 (29,9)	-2,42 [-5,13; 0,29]	167	72,5 (28,3)	-6,35 [-10,50; -2,19]	3,92 [-1,03; 8,88]; 0,120
emotionale Funktion	190	74,1 (21,9)	2,75 [0,61; 4,89]	167	74,3 (22,2)	0,46 [-2,68; 3,60]	2,28 [-1,51; 6,08]; 0,237
kognitive Funktion	190	84,4 (19,7)	-1,93 [-4,05; 0,19]	167	83,2 (19,1)	-2,54 [-5,64; 0,55]	0,61 [-3,14; 4,36]; 0,748
soziale Funktion	190	71,5 (26,9)	-0,29 [-2,84; 2,26]	167	74,9 (24,3)	-2,95 [-6,56; 0,67]	2,66 [-1,77; 7,08]; 0,238
FACT-C ^d							
FACT-G Gesamtscore	191	75,0 (14,9)	-0,09 [-1,67; 1,49]	165	76,0 (16,5)	-3,87 [-6,09; -1,64]	3,78 [1,05; 6,50]; 0,007 Hedges'g [95 %-KI] 0,29 [0,09; 0,50]
körperliches Wohlbefinden	193	20,5 (5,5)	-0,02 [-0,55; 0,51]	166	20,9 (5,3)	-1,64 [-2,40; -0,89]	1,62 [0,70; 2,54]; < 0,001 Hedges'g [95 %-KI] 0,37 [0,16; 0,58]

soziales / familiäres Wohlbefinden	193	22,0 (5,2)	-0,72 [-1,25; -0,20]	167	22,3 (5,3)	-1,42 [-2,15; -0,69]	0,69 [-0,20; 1,59]; 0,129
emotionales Wohlbefinden	191	16,3 (4,3)	1,19 [0,77; 1,60]	166	16,0 (5,0)	0,95 [0,34; 1,56]	0,24 [-0,50; 0,97]; 0,527
funktionales Wohlbefinden	191	16,2 (5,9)	-0,70 [-1,32; -0,08]	167	17,0 (6,1)	-1,47 [-2,38; -0,56]	0,77 [-0,33; 1,87]; 0,169

a. geschätzt per MMRM-Analyse

b. MMRM-Analyse adjustiert nach Zeit (stetig), Behandlung*Zeit und Wert zu Studienbeginn, mit Änderung im Vergleich zu Studienbeginn als abhängige Variable und unstrukturierter Kovarianzmatrix. Werte der Erhebung zu Behandlungsende und der Nachuntersuchung nach 30 Tagen gehen nicht in die Analyse ein.

c. standardisierte adjustierte Mittelwertdifferenz; wird nur dargestellt, falls die adjustierte Mittelwertdifferenz aus der MMRM-Analyse statistisch signifikant ist

d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität / einen besseren Gesundheitszustand; sind die berechneten Effekte (Intervention minus Kontrolle) positiv, bedeutet das einen Vorteil für die Intervention.

e. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine geringere Belastung durch Symptome; sind die berechneten Effekte (Intervention minus Kontrolle) negativ, bedeutet das einen Vorteil für die Intervention.

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; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab		Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab		Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Nebenwirkungen^a					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	216	0,1 [0,0; 0,1] 212 (98,1)	193	0,1 [0,1; 0,1] 190 (98,4)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	216	12,0 [6,9; n. b.] 86 (39,8)	193	5,2 [3,2; n. b.] 77 (39,9)	0,65 [0,47; 0,89]; 0,008
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	216	4,7 [3,9; 6,4] 124 (57,4)	193	1,4 [1,1; 2,1] 124 (64,2)	0,47 [0,36; 0,62]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^c					
	216	n. e. [17,5; n. b.] 26 (12,0)	193	n. e. [8,1; n. b.] 33 (17,1)	0,36 [0,21; 0,63]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
UEs	216	0,9 [0,7; 1,2] 164 (75,9)	193	0,5 [0,4; 0,6] 141 (73,1)	0,71 [0,57; 0,90]; 0,005
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	216	n. e. 7 (3,2)	193	n. e. 12 (6,2)	0,37 [0,14; 0,96]; 0,035
<p>a. Ergebnisse basieren auf der Sicherheitspopulation, das sind alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten;</p> <p>b. HR [95 %-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>c. Abbruch mindestens 1 der Komponenten</p> <p>CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 525–1235 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Braftovi (Wirkstoff: Encorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab soll durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Encorafenib	55.445,06 €
Cetuximab	72.253,26 €
Gesamt:	127.698,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab	
FOLFOX 4	
Oxaliplatin	4.425,72 €
Folinsäure	4.197,56 €
5-Fluorouracil	481,18 €
Gesamt:	9.104,46 €
Bevacizumab	37.237,13 € - 74.474,26 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab	46.341,59 € - 83.578,72 €
FOLFOX 6	
Oxaliplatin	4.425,72 €
Folinsäure	3.226,72 €
5-Fluorouracil	481,18 €
Gesamt:	8.133,62 €
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab	
CAPOX	
Oxaliplatin	5.860,64 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Capecitabin	1.021,48 €
Gesamt:	6.882,12 €
Bevacizumab	37.478,73 €
CAPOX + Bevacizumab	44.360,85 €
FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
FOLFIRI	
Irinotecan	16.448,48 €
Folinsäure	7.003,31 €
5-Fluorouracil	1.014,77 €
Gesamt:	24.466,56 €
Aflibercept	39.069,61 €
FOLFIRI + Aflibercept	63.536,17 €
Ramucirumab	72.421,50 €
FOLFIRI + Ramucirumab	96.888,06 €
Bevacizumab	37.237,13 €
FOLFIRI + Bevacizumab	61.703,69 €
Cetuximab	72.253,26 €
FOLFIRI + Cetuximab	96.719,82 €
Panitumumab	77.263,57 €
FOLFIRI + Panitumumab	101.730,13 €
Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab	
Irinotecan Monotherapie	21.429,32 €
Irinotecan + Cetuximab oder Panitumumab	
Irinotecan	12.690,60 €
Cetuximab	72.253,26 €
Irinotecan + Cetuximab	84.943,86 €
Irinotecan	12.690,60 €
Panitumumab	77.263,57 €
Irinotecan + Panitumumab	89.954,17 €
Trifluridin/Tipiracil	
Trifluridin/Tipiracil	42.876,08 €
5-Fluorouracil ± Bevacizumab	
5-Fluorouracil	1.014,77 €
Folinsäure	9.032,01 €
Bevacizumab	37.237,13 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	47.283,91 €
Capecitabin ± Bevacizumab	
Capecitabin	2.700,71 €
Bevacizumab	37.478,73 €
Capecitabin + Bevacizumab	40.179,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3.699,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	24	936 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	24	1.944 €
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €

Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	12	468 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
CAPOX					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1.017,90 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	39 €	2	52,2	2.035,80 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4.228,20 €
Kombinations- und Monotherapien					
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €

Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Irinotecan (in Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3.699,10 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Encorafenib
(neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation
nach systemischer Vortherapie; in Kombination mit Cetuximab)**

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), der durch die Bekanntmachung vom 17. Dezember 2020 (BAnz AT 08.02.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Encorafenib gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Encorafenib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Dezember 2020):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
 - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Afibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab
 - Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab
 - Trifluridin/Tipiracil
 - 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
 - Capecitabin ± Bevacizumab
- unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab und FOLFIRI + Cetuximab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Diarrhoe

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-56) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei schweren und schwerwiegenden UEs sowie Abbruch wegen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie BEACON CRC (unverblindete RCT): Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab		Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab		Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben	220	9,3 [8,0; 11,3] 128 (58,2)	221	5,9 [5,1; 7,1] 157 (71,0)	0,61 [0,48; 0,77] < 0,001 ^a AD: 3,4 Monate

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c

Endpunkt	N	4,3 [4,1; 5,5] 167 (75,9)	221	1,5 [1,5; 1,9] 147 (66,5)	0,44 [0,35; 0,55]; < 0,0001 ^a AD: 2,8 Monate
PFS (BICR)	220				

- 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 Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- c Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs. = versus

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab			Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab			Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	MD [95 %-KI] ^b p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
Morbidität							
Symptomatik							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{d, e}	194	67,5 (19,0)	0,90 [-1,00; 2,80]	166	68,7 (18,6)	-2,35 [-5,15; 0,45]	3,25 [-0,13; 6,62]; 0,059



Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab			Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab			Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^{f, e}							
Fatigue	190	39,8 (25,3)	1,90 [-0,34; 4,27]	167	38,5 (24,9)	4,61 [1,16; 8,05]	-2,64 [-6,77; 1,50]; 0,209
Übelkeit und Erbrechen	189	8,4 (16,4)	-0,27 [-2,02; 1,48]	167	11,5 (20,7)	4,35 [1,75; 6,94]	-4,62 [-7,75; -1,48] 0,004 Hedges'g [95 %-KI] -0,31 [-0,52; -0,11]
Schmerzen	191	33,3 (30,1)	-1,03 [-3,57; 1,51]	167	33,2 (30,3)	1,70 [-2,27; 5,67]	-2,73 [-7,44; 1,97]; 0,254
Dyspnoe	189	16,6 (25,9)	2,05 [-0,36; 4,47]	167	16,6 (24,0)	6,27 [2,78; 9,76]	-4,22 [-8,46; 0,02]; 0,051
Schlaflosigkeit	190	27,5 (31,0)	3,00 [0,12; 5,89]	167	33,1 (30,9)	-0,81 [-5,26; 3,65]	3,81 [-1,50; 9,12]; 0,158
Appetitlosigkeit	189	24,7 (30,4)	-1,57 [-4,43; 1,29]	167	25,2 (30,1)	5,15 [0,63; 9,68]	-6,72 [-12,07; -1,38]; 0,014 Hedges'g [95 %-KI] -0,27 [-0,48; -0,06]
Obstipation	190	17,0 (27,4)	-1,56 [-4,00; 0,88]	166	18,5 (29,0)	4,12 [0,46; 7,78]	-5,68 [-10,08; -1,28]; 0,012 Hedges'g [95 %-KI] -0,28 [-0,48; -0,07]
Diarrhö	189	17,6 (24,0)	-5,24 [-7,93; -2,55]	167	16,0 (21,3)	7,37 [2,99; 11,76]	-12,61 [-17,75; -7,47]; < 0,001 Hedges'g [95 %-KI] -0,53 [-0,74; -0,31]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30^d							
globaler Gesundheitsstatus	193	61,7 (20,8)	0,29 [-1,70; 2,29]	166	62,3 (21,8)	-3,62 [-6,69; -0,55]	3,92 [0,26; 7,57]; 0,036 Hedges'g [95 %-KI] 0,23 [0,02; 0,44]



Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab			Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab			Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	MD [95 %-KI] ^b p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
körperliche Funktion	189	74,1 (20,6)	-2,59 [-4,85; -0,33]	167	75,5 (20,2)	-5,46 [-8,80; -2,12]	2,86 [-1,16; 6,89]; 0,162
Rollenfunktion	191	69,1 (29,9)	-2,42 [-5,13; 0,29]	167	72,5 (28,3)	-6,35 [-10,50; -2,19]	3,92 [-1,03; 8,88]; 0,120
emotionale Funktion	190	74,1 (21,9)	2,75 [0,61; 4,89]	167	74,3 (22,2)	0,46 [-2,68; 3,60]	2,28 [-1,51; 6,08]; 0,237
kognitive Funktion	190	84,4 (19,7)	-1,93 [-4,05; 0,19]	167	83,2 (19,1)	-2,54 [-5,64; 0,55]	0,61 [-3,14; 4,36]; 0,748
soziale Funktion	190	71,5 (26,9)	-0,29 [-2,84; 2,26]	167	74,9 (24,3)	-2,95 [-6,56; 0,67]	2,66 [-1,77; 7,08]; 0,238
FACT-C^d							
FACT-G Gesamtscore	191	75,0 (14,9)	-0,09 [-1,67; 1,49]	165	76,0 (16,5)	-3,87 [-6,09; -1,64]	3,78 [1,05; 6,50]; 0,007 Hedges'g [95 %-KI] 0,29 [0,09; 0,50]
körperliches Wohlbefinden	193	20,5 (5,5)	-0,02 [-0,55; 0,51]	166	20,9 (5,3)	-1,64 [-2,40; -0,89]	1,62 [0,70; 2,54]; < 0,001 Hedges'g [95 %-KI] 0,37 [0,16; 0,58]
soziales/familiäres Wohlbefinden	193	22,0 (5,2)	-0,72 [-1,25; -0,20]	167	22,3 (5,3)	-1,42 [-2,15; -0,69]	0,69 [-0,20; 1,59]; 0,129
emotionales Wohlbefinden	191	16,3 (4,3)	1,19 [0,77; 1,60]	166	16,0 (5,0)	0,95 [0,34; 1,56]	0,24 [-0,50; 0,97]; 0,527
funktionales Wohlbefinden	191	16,2 (5,9)	-0,70 [-1,32; -0,08]	167	17,0 (6,1)	-1,47 [-2,38; -0,56]	0,77 [-0,33; 1,87]; 0,169

a Geschätzt per MMRM-Analyse.

b MMRM-Analyse adjustiert nach Zeit (stetig), Behandlung*Zeit und Wert zu Studienbeginn, mit Änderung im Vergleich zu Studienbeginn als abhängige Variable und unstrukturierter Kovarianzmatrix. Werte der Erhebung zu Behandlungsende und der Nachuntersuchung nach 30 Tagen gehen nicht in die Analyse ein.

c Standardisierte adjustierte Mittelwertdifferenz; wird nur dargestellt, falls die adjustierte Mittelwertdifferenz aus der MMRM-Analyse statistisch signifikant ist.

d Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität/einen besseren Gesundheitszustand; sind die berechneten Effekte (Intervention minus Kontrolle) positiv, bedeutet das einen Vorteil für die Intervention.

e Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine geringere Belastung durch Symptome; sind die berechneten Effekte (Intervention minus Kontrolle) negativ, bedeutet das einen Vorteil für die Intervention.



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; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab		Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab		Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab HR [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^a					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	216	0,1 [0,0; 0,1] 212 (98,1)	193	0,1 [0,1; 0,1] 190 (98,4)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	216	12,0 [6,9; n. b.] 86 (39,8)	193	5,2 [3,2; n. b.] 77 (39,9)	0,65 [0,47; 0,89]; 0,008
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	216	4,7 [3,9; 6,4] 124 (57,4)	193	1,4 [1,1; 2,1] 124 (64,2)	0,47 [0,36; 0,62]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^c					
	216	n. e. [17,5; n. b.] 26 (12,0)	193	n. e. [8,1; n. b.] 33 (17,1)	0,36 [0,21; 0,63]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
UEs	216	0,9 [0,7; 1,2] 164 (75,9)	193	0,5 [0,4; 0,6] 141 (73,1)	0,71 [0,57; 0,90]; 0,005
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	216	n. e. 7 (3,2)	193	n. e. 12 (6,2)	0,37 [0,14; 0,96]; 0,035

a Ergebnisse basieren auf der Sicherheitspopulation, das sind alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten.

b HR [95 %-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.

c Abbruch mindestens eine der Komponenten.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 525 bis 1 235 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Braftovi (Wirkstoff: Encorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab soll durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

**4. Therapiekosten****Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Encorafenib	55 445,06 €
Cetuximab	72 253,26 €
Gesamt:	127 698,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab	
FOLFOX 4	
Oxaliplatin	4 425,72 €
Folinsäure	4 197,56 €
5-Fluorouracil	481,18 €
Gesamt:	9 104,46 €
Bevacizumab	37 237,13 € – 74 474,26 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab	46 341,59 € – 83 578,72 €
FOLFOX 6	
Oxaliplatin	4 425,72 €
Folinsäure	3 226,72 €
5-Fluorouracil	481,18 €
Gesamt:	8 133,62 €
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab	
CAPOX	
Oxaliplatin	5 860,64 €
Capecitabin	1 021,48 €
Gesamt:	6 882,12 €
Bevacizumab	37 478,73 €
CAPOX + Bevacizumab	44 360,85 €
FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Afibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
FOLFIRI	
Irinotecan	16 448,48 €
Folinsäure	7 003,31 €
5-Fluorouracil	1 014,77 €
Gesamt:	24 466,56 €
Afibercept	39 069,61 €
FOLFIRI + Afibercept	63 536,17 €
Ramucirumab	72 421,50 €
FOLFIRI + Ramucirumab	96 888,06 €
Bevacizumab	37 237,13 €
FOLFIRI + Bevacizumab	61 703,69 €
Cetuximab	72 253,26 €
FOLFIRI + Cetuximab	96 719,82 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Panitumumab	77 263,57 €
FOLFIRI + Panitumumab	101 730,13 €
Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab	
Irinotecan Monotherapie	21 429,32 €
Irinotecan + Cetuximab oder Panitumumab	
Irinotecan	12 690,60 €
Cetuximab	72 253,26 €
Irinotecan + Cetuximab	84 943,86 €
Irinotecan	12 690,60 €
Panitumumab	77 263,57 €
Irinotecan + Panitumumab	89 954,17 €
Trifluridin/Tipiracil	
Trifluridin/Tipiracil	42 876,08 €
5-Fluorouracil ± Bevacizumab	
5-Fluorouracil	1 014,77 €
Folinsäure	9 032,01 €
Bevacizumab	37 237,13 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	47 283,91 €
Capecitabin ± Bevacizumab	
Capecitabin	2 700,71 €
Bevacizumab	37 478,73 €
Capecitabin + Bevacizumab	40 179,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	24	936 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	24	1 944 €
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	12	468 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
CAPOX					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	52,2	2 035,80 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Kombinations- und Monotherapien					
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Irinotecan (in Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Encorafenib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Encorafenib (Neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Encorafenib (Neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom (CRC) mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Encorafenib
- **Handelsname:** Braftovi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pierre Fabre Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-07-01-D-551)

Modul 1

(PDF 680.71 kB)

Modul 2

(PDF 618.99 kB)

Modul 3

(PDF 2.49 MB)

Modul 4

(PDF 23.19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6.99 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/559/>

01.10.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Encorafenib (Neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Encorafenib (Braftovi®))

Encorafenib ist angezeigt:

[...]

in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Afibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab
- Irinotecan
- Trifluridin/Tipiracil
- 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien.

Stand der Information: Juni 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 807,97 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2020
 - Mündliche Anhörung: 09.11.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Encorafenib - 2020-07-01-D-551*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.11.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/559/>

01.10.2020 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.11.2020 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Encorafenib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pierre Fabre Pharma GmbH	21.10.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2020
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA	20.10.2020
Amgen GmbH	16.10.2020
Merck Serono GmbH	21.10.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	16.10.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.10.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	22.10.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pierre Fabre Pharma GmbH						
Rosé, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Neckermann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Genovese, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lorenz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA						
Seitz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hartmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Stein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kreye, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Serono GmbH						
Reinke, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Giesl, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Voltzenlugel, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Häusler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten						
Folprecht, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pox, Hr. Dr.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Encorafenib (Braftovi®)
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (1).</p> <p>BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der mKRK-Patienten; in den meisten Fällen ist Kodon 600 betroffen. Patienten mit einem BRAF-V600E-mutierten mKRK weisen eine überaus schlechte Prognose auf. So liegt das mediane Gesamtüberleben (OS) dieser Patienten in einer Erstlinienanalyse von Modest et al. bei nur 11,7 Monaten [95%-KI: 9,7; 13,6] gegenüber 26,9 Monaten [95%-KI: 25,2; 28,5] in Patienten ohne diese Mutation (2). In der Zweitliniensituation wird durch die bislang zugelassenen Therapieoptionen kaum mehr Wirkung erzielt (Gesamtansprechrates $\leq 10\%$; medianes progressionsfreies Überleben (PFS) ca. 2-3 Monate; medianes OS ca. 4-6 Monate). Für die Subgruppe der BRAF-V600E-mutierten metastasierten kolorektalen Karzinome gibt es bisher keine durch randomisierte Studien abgesicherte Standardtherapie. Entsprechend existiert in dieser Subgruppe ein hoher therapeutischer Bedarf für neue, wirksame Therapieoptionen.</p> <p>Die Phase-III-Studie BEACON CRC konnte zeigen, dass die Patienten unter Therapie mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (ENCO/CETUX) im Vergleich zu einer Irinotecan-basierter Chemotherapie (Irinotecan oder FOLFIRI, jeweils in Kombination mit Cetuximab; Kontrollarm) einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des medianen OS aufweisen (HR_{strat} [95%-KI]: 0,60 [0,45; 0,79]; $p < 0,001$) (3). Das mediane OS betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,4, im Kontroll-Arm 5,4 Monate. Damit wurde das mediane OS im ENCO/CETUX-Arm in</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieser Primäranalyse um 3,0 Monate verlängert. Dieser deutliche Vorteil bestätigte sich auch nach längerem Follow-Up (9,3 vs. 5,9 Monate) und stellt eine bisher auf Phase-III-Niveau unerreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei der Behandlung von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie dar. Die Kombinationstherapie ENCO/CETUX ist die erste und einzige zugelassene Therapie für diese spezifische Patientengruppe auf Evidenzstufe 1. Neben dem oben geschilderten Überlebensvorteil zeigen sich zudem auch deutliche Vorteile für ENCO/CETUX hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Entsprechend diesen überzeugenden Ergebnissen wird die Therapie ENCO/CETUX in dieser Indikation in nationalen und internationalen Leitlinien bereits empfohlen (4-8).</p> <p>Im Folgenden nimmt Pierre Fabre Stellung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib gemäß § 35a SGB V vom 29.09.2020 durch das IQWiG und adressiert hier insbesondere die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie BEACON CRC sowie die Ableitung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und kommt zu folgendem Schluss:</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Ausschluss der Anti-EGFR-Therapie aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist auf Basis der vorliegenden Evidenz aus den Publikationen, relevanten Leitlinien, Studien und Daten aus dem Behandlungsalltag nicht nachvollziehbar.• Pierre Fabre ist auf Basis der vorliegenden Evidenz weiterhin der Auffassung, dass die Anti-EGFR-Therapie Bestandteil der zVT sein sollte und dass Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber dieser ergänzten zVT einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen aufweist.	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">Auf Basis der analysierten Daten zu der durch den G-BA festgelegten zVT würde sich der erhebliche Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab auch bei einem Vergleich zu diesen zVT-Optionen nicht relevant ändern. Im Gegensatz zum IQWiG ist Pierre Fabre der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab durch die Hinzunahme von Cetuximab im Kontrollarm tendenziell unterschätzt wird und nicht zugunsten von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab verzerrt ist. Die Verträglichkeit ist weiterhin als adäquat zu werten, unterliegt aber in der hierzu durchgeführten Analyse (siehe Ergebnisse zur Sicherheit gegenüber der vom G-BA definierten zVT) einigen Unsicherheiten. Daher kommt Pierre Fabre selbst bei Verwendung der vorgegebenen zVT-Optionen zu dem Schluss, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, unter Würdigung der Bewertungseinschränkungen im Hinblick auf die Sicherheitsdaten, abzuleiten.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 4, Z. 13 ff;</p> <p>S. 7, 8 Z. 29 ff</p>	<p><u>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung</u></p> <p><u>Kritikpunkt des IQWiG:</u></p> <p>„Die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Der pU gibt unter Verweis auf mehrere Leitlinien an, dass der Ausschluss von Anti-Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Inhibitoren aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie kritisch zu sehen sei, da die Leitlinien ihre Anwendung im Anwendungsgebiet nicht explizit ausschließen. Daraus folgt jedoch nicht, dass die Leitlinien – wie vom pU impliziert – die Anwendung von EGFR-Inhibitoren im Anwendungsgebiet als relevante Therapieoption erachten. In den meisten der vom pU zitierten Leitlinien wird die Wirksamkeit einer Anti-EGFR-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren hinterfragt oder nur dann empfohlen, wenn ein Kirsten-Rat-Sarcoma-viral-OncogeneHomolog(KRAS)-, Neuroblastoma-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog(NRAS)-, oder BRAF-Wildtyp-Tumor vorliegt.“</p> <p>[...]</p> <p>„Darüber hinaus will der pU unter Verweis auf die unveröffentlichten Quellen zum Tumorregister Kolorektales Karzinom (TKK) [10] und dem Epidemiologie-Projekt MORSE-CRC [11] zeigen, dass die Anti-</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Mit der Ergänzung der EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) in Kombination mit Irinotecan haltigen Therapien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften Rechnung getragen.</p> <p>Die klinischen Experten gaben hierzu in ihren Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung an, dass Tumore mit BRAF-Mutation, in der Zweitlinie und den Folgelinien, in der Versorgungsrealität zurzeit, aufgrund fehlender spezifischer Therapien und hochwertiger Evidenz, grundsätzlich genauso behandelt werden wie Patienten ohne BRAF-Mutation. Dies beinhaltet auch den Einsatz von EGFR-Inhibitoren.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EGFR-Therapien im Anwendungsgebiet häufig angewendet würden und wirksam seien, weshalb sie zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehörten und ein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten. Diese beiden Quellen erlauben jedoch eine solche Aussage nicht, da sie Daten zu nur sehr wenigen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet enthalten, von denen nur ein geringer Anteil mit Anti-EGFR-Therapien behandelt wurde. Zusätzlich will der pU auch anhand der Folgetherapien in der Zulassungsstudie BEACON CRC den Routineeinsatz von Anti-EGFR-Therapien im Anwendungsgebiet bestätigen. Auch diese Daten zeigen nicht, dass die Behandlung mit Anti-EGFR-Therapien im Anwendungsgebiet zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehört. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Anti-EGFR-Folgetherapie (siehe Tabelle 15) lässt sich dafür nicht heranziehen, da Cetuximab bereits in der Studie als Studienmedikation eingesetzt wurde. Die vom pU zitierten Daten bilden daher die erneute Gabe von Cetuximab nach Therapieabbruch bzw. die Fortführung von Cetuximab trotz des Auftretens eines Grundes zum Abbruch der Studienmedikation (z. B. Progression oder Toxizität) ab. Gemäß Leitlinien [12,13] wird jedoch die systemische Behandlung nach dem Auftreten eines Abbruchgrunds auf einen anderen Wirkstoff umgestellt. Die vom pU referenzierten Daten stellen daher nicht den leitlinienkonformen Einsatz von Cetuximab in der Versorgung dar.“</p>	

Stellungnahme Pierre Fabre:

Die Einschätzung des IQWiG zur Wahl der zVT wird nicht geteilt.

EGFR-Inhibitoren sind im Anwendungsgebiet zugelassen

Grundsätzlich ist der Einsatz der EGFR-Inhibitoren Cetuximab und Panitumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im Sinne der Indikation dieser beiden Medikamente zulässig (9, 10).

Die Leitlinienempfehlungen zum BRAF-mutierten mKRK basieren auf limitierter Evidenz; EGFR-Inhibitoren werden durch die Leitlinien im Anwendungsgebiet nicht ausgeschlossen

Die Evidenz für Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet der vorbehandelten BRAF-V600E-mutierten Tumoren ist sehr limitiert (11). Insbesondere werden in den meisten der vom G-BA in seiner Synopse zur Bestimmung der zVT berücksichtigten Leitlinien explizite Therapieempfehlungen ausschließlich für die Erstlinientherapie angegeben. Dagegen lassen sich für das zu untersuchende Anwendungsgebiet nur selten Therapieempfehlungen für Zweit- und Folgelinien aus den Leitlinien entnehmen, wobei die Empfehlungen insgesamt auf sehr kleinen Fallzahlen beruhen (siehe Anhang, Tabelle 1).

Die vom G-BA ausgewählten, möglichen Therapien als zVT basieren daher weitestgehend auf den Empfehlungen für Erstlinientherapien. Dabei wird aufgrund der schlechten Prognose für BRAF-mutierte Patienten die frühzeitige Einleitung einer intensivierten Chemotherapie bzw. der Einschluss in eine klinische Studie empfohlen (12-16). Diese Empfehlung einer intensivierten Chemotherapie beruht allerdings auf einer Subgruppenanalyse von nur 28 BRAF-mutierten Patienten, die im Rahmen der TRIBE-Studie behandelt wurden (17). Wie bereits von den Autoren der S3-Leitlinie bestätigt, können diese Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl nur als hypothesengenerierend betrachtet werden. Jüngere Daten inkl. einer Metaanalyse deuten dagegen auf einen potenziellen

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteil der weniger intensiven Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab hin (18, 19) und werden bereits in aktuellen Leitlinien berücksichtigt (7). Demgegenüber zeigt eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse aus 2 randomisierten Studien (FIRE-3 und CALGB-80405) zum Erstlinieneinsatz von EGFR- vs. VEGF-basierten Therapien in BRAF-mutierten Patienten keinerlei Unterschied zwischen diesen beiden Therapieansätzen in Bezug auf das PFS sowie das OS (N=137; PFS 1,21 (95%-KI: 0,85; 1,73); OS HR 1,02 [95%-KI: 0,70;1,50]; OS siehe Abbildung 1; (20)). In diesem Zusammenhang ist auch eine weitere Studie (die deutsche RCT VOLFI) zu erwähnen. In dieser Studie wurde FOLFOXIRI mit FOLFOXIRI + Panitumumab verglichen (21, 22). Bei Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren wurde eine deutliche Verbesserung des ORR gezeigt (71 vs. 22%).</p> <p>Damit ist bereits für die Erstlinientherapie von BRAF-V600E-mutierten Patienten die Evidenzlage sehr beschränkt und lässt wissenschaftlich basierte Therapieempfehlungen nicht zu. Für die Zweit- und Folgetherapien ist die Datenlage für diese Patientenpopulation noch limitierter. Auch der G-BA bestätigt, dass sich für Zweitlinientherapien keine eindeutige Standardtherapie ableiten lässt. Die konkrete Therapiewahl hängt von individuellen Faktoren wie Komorbiditäten und Art und Anzahl der Vortherapien ab. Es werden dabei verschiedene Mono- und Kombinationstherapien diskutiert, wie BRAF- und MEK-Inhibitoren, Anti-EGFR- und VEGF(R)-Antikörper sowie Chemotherapien. Der</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einsatz von Anti-EGFR-Antikörpern wird dabei kontrovers diskutiert (12, 13, 15, 23). Diese werden aufgrund von zwei Meta-Analysen weder empfohlen noch konkret ausgeschlossen. In den Meta-Analysen von Pietrantonio et al. (24) und Rowland et al. (25) wurden 9 bzw. 7 Subgruppenanalysen aus klinischen Studien eingeschlossen, davon jeweils vier, die Patienten in der Zweitlinie untersuchen. Allerdings lagen hierbei erneut nur Daten weniger Patienten vor (\geqZweitlinie: <70 Patienten je Studiengruppe), weshalb die Aussagekraft der Meta-Analysen limitiert ist. Die aktuelle S3-Leitlinie bestätigt, dass die Analysen durch kleine Fallzahlen charakterisiert sind, so dass sie weder für sich noch in den Meta-Analysen definitive Schlussfolgerungen erlauben (12). Die vorliegende Evidenz ist somit nicht ausreichend, um nachzuweisen, dass Anti-EGFR-Antikörper bei Patienten mit BRAF-Mutationen eine relevant schlechtere Wirkung aufweisen als VEGF-basierte Therapien oder alleinige Chemotherapie.</p> <p><i>Ergebnisse einer eigenen Literaturrecherche zur Datenlage der Anti-VEGF(R)- sowie Anti-EGFR-basierten Therapie beim BRAF-mutierten mKRK zeigt eine vergleichbar schlechte Wirkung dieser beiden Therapieansätze sowie der alleinigen Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet</i></p> <p>Um den Umfang der vorhandenen Evidenz besser einordnen zu können, wurden exemplarisch zwei bibliografische Literaturrecherchen nach randomisierten kontrollierten Studien</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(RCT) durchgeführt, bei denen die Wirksamkeit oder Sicherheit der vom G-BA im Rahmen der zVT benannten VEGF(R)-Inhibitoren Bevacizumab, Ramucirumab und Aflibercept sowie der Anti-EGFR-Therapien Cetuximab und Panitumumab in der Indikation des BRAF-V600E-mutierten mKRK untersucht wurden (siehe Tabelle 2 im Anhang). Wie nachfolgend dargestellt und oben bereits erwähnt, zeigt diese Literaturrecherche, dass die Datenlage sowohl für die EGFR-, als auch für die VEGF(R)-Inhibition sehr schlecht ist; dies gilt ganz besonders ab der Zweitlinie.</p> <p>Die VEGF(R)-Recherche ergab insgesamt 16 Publikationen zu 15 RCT. In 9 dieser Publikationen wurden VEGF(R)-Inhibitoren enthaltende Therapieregime mit Therapieregimen ohne VEGF(R)-Inhibitoren verglichen, wobei sich 5 RCT mit der Erstlinientherapie, 2 mit der Zweitlinientherapie und 1 RCT sowie 1 Meta-Analyse mit der Erhaltungstherapie nach Erstlinien-Induktionstherapie befassten. Es handelt sich um Subgruppenanalysen mit Patientenzahlen zwischen 5 und 41 Patienten in der vorbehandelten Situation und somit um eine eingeschränkte Aussagekraft.</p> <p>Demgegenüber ergab die gleichstrukturierte Suche nach RCT mit den Anti-EGFR-Antikörpern insgesamt 25 Publikationen zu 20 RCT. In 20 der Publikationen wurden Anti-EGFR-Antikörper enthaltende Therapien mit Therapien ohne Anti-EGFR-Antikörper verglichen. Dabei untersuchten 9 RCT und 2 Meta-Analysen Erstlinientherapien und 7 RCT Therapien ab der Zweitlinie (26-32); die übrigen 3</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Meta-Analysen untersuchten Kombinationen unterschiedlicher Therapielinien. Alle diese RCT der späteren Therapielinien weisen ebenfalls nur eine geringe Zahl BRAF-mutierter mKRK-Patienten auf (zwischen 5 und 99 Patienten); es handelt sich in den meisten Fällen um Subgruppenanalysen. Auch konnten drei Metaanalysen zu Anti-EGFR-Therapien identifiziert werden, die verschiedene Kombinationen in unterschiedlichen Therapielinien untersuchten (24, 25, 33); hierunter zwei Metaanalysen zum Vergleich der Chemotherapie + Anti-EGFR-Antikörper vs. alleinige Chemotherapie; die dritte Metaanalyse befasste sich lediglich mit der Etablierung eines Prognose-Scores. Auch hier handelte es sich durchweg um Subgruppenanalysen mit limitierten Patientenzahlen.</p> <p>Die Meta-Analyse von Pietrantonio et al. aus dem Jahr 2015 berücksichtigte 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien mit insgesamt 463 Patienten, bei einer heterogenen Vortherapiesituation (Erstlinie bis \geqViertlinie). Bei allen eingeschlossenen Populationen handelt es sich um Subgruppen der betreffenden Studien mit Fallzahlen zwischen 10 und 102 Patienten (24). Die Analysen zum PFS und OS zeigen einen Trend zugunsten der EGFR-Inhibitoren, jedoch keine statistische Signifikanz (PFS: [HR [95%-KI]: 0,88 [0,67; 1,14]; OS: HR [95%-KI]: 0,91 [0,62; 1,34]), siehe Abbildung 2 und Abbildung 3.</p> <p>Die Metanalyse von Rowland et al. aus dem Jahr 2015 berücksichtigte 7 Subgruppen aus entsprechenden Studien mit</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>351 Patienten, bei einer heterogenen Vortherapiesituation (Erstlinie bis \geqViertlinie). Bei allen eingeschlossenen Studienpopulationen handelt es sich um Subgruppen der betreffenden Studien mit Fallzahlen zwischen 10 und 102 Patienten (25). Auch hier zeigen die Analysen zum PFS und OS Trends zugunsten der EGFR-Inhibition, jedoch keine statistische Signifikanz (PFS: HR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,21]; OS: HR [95%-KI]: 0,97 [0,67; 1,41]), siehe Abbildung 4 und Abbildung 5.</p> <p>Zusammengefasst zeigen beide Metaanalysen übereinstimmend einen Trend im PFS und OS zugunsten der Anti-EGFR-Therapien (24, 25). Der Trend zeigt sich insbesondere im PFS, einem Parameter, der explizit zur Bewertung einer einzelnen Therapielinie herangezogen werden kann. Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Subgruppen und der geringen Fallzahlen sind statistisch signifikante Effekte in dieser prognostisch sehr ungünstigen Patientenpopulation im Rahmen solcher Untersuchungen nicht zu erwarten.</p> <p>Betrachtet man zusammenfassend die Wirksamkeitsdaten aus den Publikationen der o.g. Literaturrecherche zu den VEGF(R)- bzw. EGFR-gerichteten Therapien (Anhang, Tabelle 2) so ergibt sich folgende Übersicht:</p>				
		ORR [%]	mPFS [Mo.]	mOS [Mo.]

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<table border="1" data-bbox="288 528 1173 890"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="300 536 1162 571">Erstlinie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 579 602 614">Anti-EGFR basiert</td> <td data-bbox="602 579 792 614">15 – 67</td> <td data-bbox="792 579 983 614">2,6 – 8,0</td> <td data-bbox="983 579 1162 614">4,8 – 20,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 622 602 657">Anti-VEGF(R) basiert</td> <td data-bbox="602 622 792 657">25 – 80</td> <td data-bbox="792 622 983 657">4,2 – 12,4</td> <td data-bbox="983 622 1162 657">7,8 – 21,0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 665 602 700">Chemotherapie alleine</td> <td data-bbox="602 665 792 700">13 – 25</td> <td data-bbox="792 665 983 700">1,9 – 5,6</td> <td data-bbox="983 665 1162 700">4,4 – 10,3</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="300 708 1162 743">≥Zweitlinie</th> </tr> <tr> <td data-bbox="300 751 602 786">Anti-EGFR basiert</td> <td data-bbox="602 751 792 786">2 – 11</td> <td data-bbox="792 751 983 786">1,5 – 3,2</td> <td data-bbox="983 751 1162 786">5,4 – 5,9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 794 602 829">Anti-VEGF(R) basiert</td> <td data-bbox="602 794 792 829">NR</td> <td data-bbox="792 794 983 829">3,7 – 5,7</td> <td data-bbox="983 794 1162 829">8,2 – 9,0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 837 602 873">Chemotherapie alleine</td> <td data-bbox="602 837 792 873">6</td> <td data-bbox="792 837 983 873">1,8 – 2,7</td> <td data-bbox="983 837 1162 873">4,2 – 4,7</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="288 906 1173 1246">Unter Einbeziehung der Heterogenität der betrachteten Populationen wird deutlich, dass sich alle drei Therapieoptionen in der Erstlinie wie auch in späteren Linien in einem ähnlichen Wirksamkeitsbereich bewegen, wobei die Antikörper-basierten Therapien insgesamt tendenziell etwas wirksamer erscheinen als die alleinige Chemotherapie. Diesbezüglich sei an dieser Stelle auch nochmals auf die o.g. kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Karapetis et al. (20) verwiesen, die in der Erstlinien-Situation keinen Unterschied zwischen dem Anti-EGFR- und Anti-VEGF(R)-basierten Ansatz nachweisen konnte.</p>	Erstlinie				Anti-EGFR basiert	15 – 67	2,6 – 8,0	4,8 – 20,7	Anti-VEGF(R) basiert	25 – 80	4,2 – 12,4	7,8 – 21,0	Chemotherapie alleine	13 – 25	1,9 – 5,6	4,4 – 10,3	≥Zweitlinie				Anti-EGFR basiert	2 – 11	1,5 – 3,2	5,4 – 5,9	Anti-VEGF(R) basiert	NR	3,7 – 5,7	8,2 – 9,0	Chemotherapie alleine	6	1,8 – 2,7	4,2 – 4,7	
Erstlinie																																		
Anti-EGFR basiert	15 – 67	2,6 – 8,0	4,8 – 20,7																															
Anti-VEGF(R) basiert	25 – 80	4,2 – 12,4	7,8 – 21,0																															
Chemotherapie alleine	13 – 25	1,9 – 5,6	4,4 – 10,3																															
≥Zweitlinie																																		
Anti-EGFR basiert	2 – 11	1,5 – 3,2	5,4 – 5,9																															
Anti-VEGF(R) basiert	NR	3,7 – 5,7	8,2 – 9,0																															
Chemotherapie alleine	6	1,8 – 2,7	4,2 – 4,7																															

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Bisherige Nutzenbewertungen rechtfertigen nicht die Aufnahme der betreffenden Arzneimittel in die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet</i></p> <p>Für Afibercept und Ramucirumab liegen bereits frühe Nutzenbewertungen vor. Zusätzlich ist neben diesen beiden Arzneimitteln auch Trifluridin/Tipiracil als weiteres Arzneimittel Teil der vom G-BA vergebenen zVT, für das eine frühe Nutzenbewertung vorliegt. Die Evidenz zur Wirksamkeit dieser Arzneimittel bei BRAF-V600E-Patienten ist ebenfalls sehr begrenzt.</p> <p>So wurden in der für die Nutzenbewertung von Ramucirumab relevanten RCT RAISE nur 41 BRAF-V600E-Patienten eingeschlossen (34). Diese Population fand allerdings in der frühen Nutzenbewertung seitens des IQWiG oder des G-BA keine Beachtung (35-37). Eine posthoc-Analyse konnte zeigen, dass für Ramucirumab + FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI kein statistisch signifikanter Vorteil bei den 41 BRAF-V600E-Patienten vorliegt (34).</p> <p>Auch für Afibercept liegt eine frühe Nutzenbewertung vor; wieder fanden BRAF-V600E-Patienten in der Nutzenbewertung keine Beachtung (38-40).</p> <p>In der für die frühe Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil relevanten RCT RECURSE waren 4 Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK eingeschlossen, allerdings konnte auch für diese Patienten kein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gezeigt werden. Wie in den vorher genannten Studien, ist hier wieder die extrem kleine Fallzahl zu berücksichtigen (41, 42).</p> <p>Dementsprechend liegt für die hier relevante Patientenpopulation keinerlei Evidenz vor, die die Aufnahme dieser drei Therapeutika, wie durch den G-BA vorgenommen, als Teil der zVT nach wissenschaftlichen Kriterien rechtfertigen würde.</p> <p>Methodische Gesichtspunkte für die Aufnahme der EGFR-Inhibition in den Vergleichsarm der BEACON CRC-Studie</p> <p>Die RCT SWOG1406 untersucht den Effekt von Vemurafenib in Kombination mit Irinotecan und Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan und Cetuximab bei vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK (32). Patienten im Vergleichsarm der Studie werden somit– wie in der für diese Nutzenbewertung relevanten BEACON CRC-Studie – mit einer Irinotecan-EGFR-Inhibitor-Kombination behandelt. Bis zum Vorliegen der BEACON CRC-Studie fand die SWOG1406-Studie breite Akzeptanz in der Off-label Anwendung von Vemurafenib + Irinotecan + Cetuximab. Zudem wird in der aktuellen FIRE 4.5-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) die Kombination FOLFOXIRI + Cetuximab gegenüber FOLFOXIRI + Bevacizumab beim BRAF-V600E-mutiertem mKRK in der Erstlinie geprüft (43). Entsprechend kam auch die zuständige Ethikkommission sowie die Bundesoberbehörde im Rahmen der Genehmigung der FIRE 4.5-Studie zu dem Schluss, dass die derzeitige Evidenz zu den beiden</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untersuchten Therapieprinzipien im Anwendungsgebiet nicht ausreichend und somit eine weitere Prüfung erforderlich ist.</p> <p>Somit laufen bzw. liefen parallel zur BEACON CRC-Studie zwei weitere Studien explizit bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK, die jeweils in den Vergleichsarmen eine Kombination aus Chemotherapie und EGFR-Inhibitor aufweisen. Dies macht deutlich, dass die EGFR-Inhibition in Kombination mit Chemotherapie derzeit als valide und relevante Therapieoption angesehen und derzeit in der Population der BRAF-mutierten mKRK-Patienten weiter untersucht wird.</p> <p>Im Einklang damit hielt auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Hinzunahme von Cetuximab in den Kontrollarm für erforderlich, auch um den Beitrag von Encorafenib zur Kombination besser abschätzen zu können (44).</p> <p>Zusammenfassung der bisherigen Stellungnahme</p> <p>Zusammengefasst kann in der vorliegenden Patientenpopulation, mit einhergehender schlechter Prognose, anhand der vorliegenden Evidenz und Leitlinienlage keine der möglichen zugelassenen Therapieoptionen präferiert oder ausgeschlossen werden. Die Chemotherapie-basierte EGFR-Inhibition weist bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK eine Wirksamkeit auf, die jedoch – wie für alle bisherigen Therapieoptionen inkl. der Anti-VEGF(R)-</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie – limitiert ist. Zu diesem Schluss kommt auch die aktuelle S3-Leitlinie Kolorektalkarzinom (12), die vor dem Hintergrund der Daten aus der FIRE-3-Studie folgende Aussage trifft: „Diese Analyse führte zu der Hypothese, dass gleichermaßen, weder eine anti-EGFR- noch eine anti-VEGF-Strategie, in der Lage sind, das therapeutische Ergebnis zu verbessern.“</p> <p>Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Therapie ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse. Auf Basis der schlechten Datenlage, die für die Zulassungspopulation gleichermaßen für alle als zVT erwogenen Therapieoptionen besteht, stellen auch die EGFR-Inhibitoren eine relevante Therapieoption dar. Gerade weil sich aufgrund der insgesamt schlechten Datenlage für die Zulassungspopulation – wie der G-BA in seiner Niederschrift darlegt – kein Behandlungsstandard herausgebildet hat, ist es nicht sachgerecht, die EGFR-Inhibitoren unberücksichtigt zu lassen. Ob diese Therapie Vorteile im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hat, ist Bestandteil der weiteren Evaluierung, schließt aber ihre Berücksichtigung als Teil der zVT nicht aus.</p> <p>Weiterhin legt die Nichtberücksichtigung der EGFR-Inhibitoren durch den G-BA nahe, dass diese Therapie nicht zweckmäßig im Sinne des § 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V ist. Daraus könnte in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass die EGFR-Inhibitoren nicht zulasten der</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GKV eingesetzt werden können. Gerade angesichts des hohen therapeutischen Bedarfs für die hier relevante Patientengruppe und der generell schlechten Evidenzlage für die bisher eingesetzten Therapieoptionen ist es jedoch nicht angemessen, mittelbar die EGFR-Therapien von der Versorgung auszuschließen. Auch um diese implizite Wirkung zu vermeiden, ist es richtig, die EGFR-Inhibitoren explizit als Therapieoption in die zVT miteinzubeziehen.</p> <p><i>Ergänzende Evidenz aus dem Versorgungsalltag</i></p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Aussagen und Empfehlungen der meisten Leitlinien auf Studien mit nur sehr geringen Fallzahlen basieren, teilweise sogar nur auf Subgruppenanalysen mit weniger als 20 Patienten. Die Kritik des IQWiG bezüglich der geringen Fallzahlen in den im Dossier dargelegten Daten des Tumorregisters Kolorektales Karzinom (TKK) und dem Epidemiologie-Projekt MORSE-CRC (45, 46) ist nicht sachdienlich und widerspricht dem Vorgehen des IQWiG in seiner Diskussion zur Auswahl der zVT.</p> <p>Dass EGFR-Inhibitoren auch im klinischen Alltag eingesetzt werden, zeigen die folgenden Auswertungen.</p> <p><u>Tumorregister Kolorektales Karzinom</u></p> <p>Eine Auswertung des TKK zeigt, dass Anti-EGFR-Therapien bei Patienten mit BRAF-Mutation im klinischen Alltag durchaus zur</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung kommen und bei diesen Patienten auch eine Wirksamkeit aufweisen (45). In die TKK-Analyse zum Datenschnitt am 15.03.2020 gingen 492 Patienten aus 92 Zentren ein. Insgesamt wiesen 46 Patienten (d. h. 9,3% aller 492 Patienten bzw. 14,0% der 329 BRAF-getesteten Patienten) einen BRAF-positiven Tumor auf, bei 35 der 46 Patienten (76,1%) war der BRAF-Status bereits vor der Erstlinientherapie bekannt.</p> <p>Eine Anti-EGFR-Erstlinientherapie erhielten 7 der 46 in der Erstlinie behandelten BRAF-mutierten Patienten (15,2%), 4 der 26 Patienten in der Zweitlinie (15,4%) und 1 der 9 Patienten in der Drittlinie (11,1%).</p> <p>Die Betrachtung der Outcome-Parameter in der Erstlinie zeigt keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das Tumorsprechen und das progressionsfreie Überleben zwischen Anti-EGFR- und Anti-VEGF(R)-therapierten Patienten (ORR: 28,6 vs. 25,0%; medianes PFS: 7,4 vs. 8,6 Monate); das mediane Gesamtüberleben lag in der Anti-EGFR-therapierten Gruppe tendenziell etwas höher (20,2 Monate gegenüber 14,8 Monaten). Die schlechtesten Outcome-Parameter zeigten sich in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie. Bei der Interpretation dieser Daten sind jedoch die z. T. limitierten Fallzahlen zu beachten.</p> <p>Ob der geringen Fallzahlen in der Zweit- und insbesondere in der Drittlinie ist die Aussagekraft der betreffenden Therapie-Outcome-Daten begrenzt, jedoch zeigt sich kein offensichtlicher Unterschied</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen den untersuchten Therapiearten. Tumoransprechen tritt in dieser Situation nur noch selten auf, konnte aber sowohl unter Anti-EGFR- als auch unter Anti-VEGF(R)-Therapie beobachtet werden (1/4 und 1/17 Patienten in der Zweitlinie; 0/1 und 1/2 Patienten in der Drittlinie).</p> <p><u>Epidemiologie-Projekt MORSE-CRC</u></p> <p>Die bisher geschilderten Daten werden weiterhin unterstützt durch eine retrospektive epidemiologische Datenerhebung, die von Pierre Fabre durchgeführt wurde (46). In die Analyse gingen Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom ein, deren Erstlinienbehandlung nach dem 01. Januar 2016 begonnen wurde (42 Patienten aus insgesamt 20 teilnehmenden Zentren in der DACH-Region).</p> <p>Eine Anti-EGFR-Erstlinientherapie erhielten 9 der 42 in der Erstlinie behandelten BRAF-V600E-mutierten Patienten (21,4%). Die Betrachtung der Outcome-Parameter in der Erstlinie zeigt keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das Tumoransprechen zwischen Anti-EGFR- und Anti-VEGF(R)-basiert therapierten Patienten (ORR: 44,4 vs. 36,4%). Das schlechteste Outcome zeigte sich in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie.</p> <p>Ergänzt wurde diese Analyse nun um Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom, die in der Zweitlinie behandelt wurden (46, 47). 37 der 42 Patienten (88,1%), die in der</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinie behandelt wurden, erhielten eine Zweitlinientherapie; 15 (35,7%) eine Drittlinientherapie. In den späteren Therapielinien erhielten 21,6% der Patienten in der Zweitlinie und 6,7% der Patienten in der Drittlinie eine Anti-EGFR-Therapie (46). Auch in der Zweitlinie zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf die ORR zwischen Anti-EGFR- und Anti-VEGF(R)-basiert therapierten Patienten (ORR: Anti-EGFR: 25,0% vs. Anti-VEGF(R): 28,6%).</p> <p><u>Ergänzende Marktforschungsanalyse</u></p> <p>Auch eine Marktforschungsanalyse zur Verschreibung verschiedener Arzneimittel an Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK zeigt, dass im Versorgungsalltag etwa ein Viertel der Patienten in der Zweitlinie mit einer Kombination aus Chemo- und Anti-EGFR-Therapie behandelt wird (Oktober-Dezember 2018 und März-Mai 2020 23% der Patienten [n=48], Juni-August 2020 24% der Patienten [n=34]) (48).</p> <p><u>BEACON CRC-Studie</u></p> <p>Der bereits aus den zuvor geschilderten Analysen ersichtliche, häufige Routineeinsatz der EGFR-Inhibitoren wird zudem gestützt durch die Analyse der Folgetherapien nach Studienbehandlung aus der BEACON CRC-Studie.</p> <p>Anti-EGFR-Folgetherapien wurden in den beiden Therapiearmen folgendermaßen eingesetzt:</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Folgetherapie: Eine Anti-EGFR-Therapie (alleine oder in Kombination mit Chemotherapie) kam 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 2 von 23 (8,7%) bzw. 2 von 44 Patienten (4,5%) zum Einsatz. <p>In der BEACON CRC-Studie wurden die Patienten bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität behandelt. Die mit Anti-EGFR in der ersten oder zweiten Nachfolgelinie behandelten Patienten haben das Studienregime überwiegend aufgrund einer Progression beendet (49). Die Kritik des IQWiG die Nachfolgetherapie sei eine Weiterführung der Studientherapie, ist somit nicht nachvollziehbar. Das Argument, die systemische Behandlung sei gemäß Leitlinien nach dem Auftreten eines Abbruchgrunds auf einen anderen Wirkstoff umzustellen, ist ebenso nicht nachzuvollziehen. Wie oben bzw. in Tabelle 1 und Tabelle 2 bereits dargelegt, existiert nur sehr limitierte Evidenz zu Therapieempfehlungen bei BRAF-mutierten Patienten – vor allem in den späteren Therapielinien. Ein leitlinienkonformer Therapiewechsel ist somit in den späteren Therapielinien in aller Regel nicht möglich, da keine weiteren therapeutischen Optionen verfügbar sind.</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusammenfassung der Evidenz aus dem Versorgungsalltag</u></p> <p>Die oben dargestellten Daten aus dem TKK-Register, dem MORSE-CRC-Projekt, der Marktforschungsanalyse sowie der BEACON CRC-Studie zeigen übereinstimmend, dass Anti-EGFR-Therapien in 10-20% der Patienten im Sinne einer bewussten Entscheidung unter Kenntnis des BRAF-Mutationsstatus zum Einsatz kommen und somit Teil des Versorgungsalltags und der Therapierealität sind.</p> <p>Wie bereits erläutert, ist die Kritik des IQWiG hinsichtlich kleiner Patientenzahlen im Hinblick auf die bereits zitierten Studien, auf die sich auch in den Leitlinien bezogen wird nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>EGFR-Inhibitoren werden als Teil der zVT akzeptiert.</p>	
S. 4, Z. 31ff	<p><u>2. Zusatznutzen für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab</u></p> <p><u>Kritikpunkt des IQWiG:</u></p> <p>„Der pU legt die 3-armige offene randomisierte Zulassungsstudie BEACON CRC zum Vergleich von Encorafenib + Cetuximab und Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in den Interventionsarmen gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm vor. Diese Studie eignet sich nicht zur Ableitung eines</p>	Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie BEACON CRC für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Ergebnisse ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie BEACON CRC Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens von Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da in ihrem Kontrollarm Cetuximab in Kombination mit Irinotecan oder FOLFIRI gegeben wurde und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.“</p> <p><u>Stellungnahme Pierre Fabre:</u></p> <p>Pierre Fabre ist der Meinung, dass die Studie BEACON CRC zur Ableitung eines Zusatznutzens von Encorafenib gegenüber der zVT herangezogen werden kann. Eine ausführliche Argumentation zur korrekten Umsetzung der zVT ist im vorherigen Abschnitt aufgeführt. Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der BEACON CRC Studie inkl. resultierender Nutzenkategorie sowie der Gesamtnutzenkategorie zusammengefasst.</p> <p>Auch wenn der Kontroll-Arm der Studie BEACON CRC formal nicht der vom G-BA definierten zVT entspricht, sind neben den Ergebnissen der Mortalität und Morbidität auch die Ergebnisse zur Sicherheit der BEACON CRC-Studie dennoch geeignet, um Aussagen über einen Zusatznutzen oder Schaden von ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT zu treffen. Dies verdeutlicht einerseits eine ergänzende Betrachtung der Wirksamkeitsdaten aus der BEACON CRC-Studie gegenüber Daten der EGFR-bezogenen Metaanalysen (20, 24, 25) sowie eine ergänzende Analyse der Sicherheitsergebnisse im Kontroll-Arm der BEACON CRC-Studie im</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich zum Cetuximab-Arm der ASPECCT-Studie (50). Zudem wird dies durch Ergebnisse einer Analyse des Sicherheitsprofils von ENCO/ CETUX gegenüber der vom G-BA definierten zVT gestützt (51).</p> <p>1) Kurzübersicht zu den wesentlichen BEACON-Ergebnissen inkl. resultierender Nutzenkategorie sowie der Gesamtnutzenkategorie</p> <p>Mortalität</p> <p>Das mediane OS betrug im ENCO/CETUX-Arm 9,3, im Kontroll-Arm 5,9 Monate. Damit wurde das mediane OS im ENCO/CETUX-Arm um 3,4 Monate verlängert. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX ($HR_{\text{strat}} [95\% \text{-KI}]$: 0,61 [0,48; 0,77]; $p < 0,0001$). Der deutliche Vorteil in der Mortalität unter ENCO/CETUX stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei der Behandlung von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie dar, was als ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von ENCO/CETUX gegenüber der durch Pierre Fabre vorgeschlagenen zVT zu werten ist.</p>	

Morbidität

Hinsichtlich des **PFS, Tumoransprechens, PFS2, TFST und TSST** bestehen ebenso statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX, die den deutlichen Überlebensvorteil hinsichtlich OS unterstreichen.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der **EQ-5D VAS** sowohl unter Verwendung der MID von 7 als auch unter Verwendung der MID von 10 Punkten.

Die Responderanalyse des Patient Global Impression of Change (**PGIC**) zeigt zu Zyklus 2 Tag 1 und zu Zyklus 3 Tag 1 einen statistisch signifikanten Vorteil für ENCO/ CETUX hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung und entsprechend hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verschlechterung.

Für die überwiegende Mehrheit der **Symptomskalen und Einzelsymptome** des **EORTC QLQ-C30** (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) liegen hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von ENCO/CETUX gegenüber der durch Pierre Fabre vorgeschlagenen 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

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich des globalen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für alle untersuchten Skalen (Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) durchweg statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX.</p> <p>Es zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-C (für den FACT-C Gesamtscore, FACT-G Gesamtscore, die CCS des FACT-C und die TOI-C des FACT-C) durchweg statistisch signifikante Vorteile zugunsten von ENCO/CETUX.</p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von ENCO/CETUX gegenüber der durch Pierre Fabre vorgeschlagenen 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.</p>	

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Verträglichkeit ergibt sich vor allem aufgrund der zahlreichen deutlichen Vorteile hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Ereignisse (wie z. B. Diarrhoe [PT], Neutropenie [PT] und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [SOC]), denen lediglich einige Nachteile bei ausschließlich nicht schweren Ereignissen (z. B. Hauthyperpigmentierung [PT] und Arthralgie [PT]) gegenüberstehen, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für ENCO/CETUX gegenüber der durch Pierre Fabre vorgeschlagenen zVT.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

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 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 zu der durch Pierre Fabre vorgeschlagenen 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.

Möglicher Einfluss der Hinzunahme von Cetuximab zur durch den G-BA als zVT definierten Chemotherapie (FOLFIRI / IRI)

Wie bereits erwähnt, existieren zwei Meta-Analysen, die die jeweils bis dato vorliegende Evidenz zur Fragestellung „Anti-EGFR-Therapie vs. keine Anti-EGFR-Therapie“ bei BRAF-mutiertem mKRK

zusammenfassen (24, 25). Beide Metaanalysen zeigen übereinstimmend einen Trend im PFS und OS zugunsten der Anti-EGFR-Therapien, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz erreicht wird (24, 25). In der vorliegenden BEACON CRC-Studie mit einer Anti-EGFR-Therapie im Vergleichsarm, ist somit die Wirksamkeit der Vergleichstherapie tendenziell höher, als sie bei einer der vom G-BA als zVT vergebenen chemotherapeutischen Optionen ausfallen würde. Somit wird die Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung tendenziell unterschätzt.

Um zu verdeutlichen, dass das günstige Sicherheitsprofil unter ENCO/CETUX auch dann noch besteht, wenn der Einfluss von CETUX im Kontrollarm bereinigt würde, wurde eine Analyse der Sicherheitsergebnisse im Kontroll-Arm der BEACON CRC-Studie im Vergleich zum Cetuximab-Arm der ASPECCT-Studie durchgeführt und in Tabelle 3 dargestellt.

2) Ergebnisse zur Sicherheit gegenüber der vom G-BA definierten zVT

2.1) Einfluss von Cetuximab auf die Sicherheitsergebnisse der BEACON CRC

Das Ziel dieser Untersuchung war die Identifizierung der potenziell durch Cetuximab beeinflussten unerwünschten Ereignisse in der BEACON CRC-Studie. Grundlage für diesen Vergleich bildet die ASPECCT Studie, die Cetuximab mit einer Panitumumab-Monotherapie bei Chemotherapie-refraktären mCRC Patienten vergleicht. In die Studie ASPECCT wurden insgesamt 1.010 Patienten randomisiert, 506 Patienten in den Panitumumab-Arm und 504 Patienten in den Cetuximab-Arm. Die mediane Behandlungsdauer im Cetuximab-Arm betrug 14,1 Wochen, gegenüber 7 Wochen in der BEACON-Kontrollgruppe (50).

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zunächst wurden die in der BEACON CRC-Studie als relevant (d. h. statistisch signifikant) identifizierten häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sowie die häufigen schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aufgeführt. Im nächsten Schritt wurden die entsprechenden Ergebnisse zu diesen relevanten unerwünschten Ereignissen im Cetuximab-Arm der ASPECCT-Studie dargestellt und den Ergebnissen aus der Studie BEACON CRC gegenübergestellt. Auf Basis des Anteils an Patienten mit den entsprechenden unerwünschten Ereignissen in der ASPECCT-Studie wurde die erwartete Anzahl an Patienten mit einem Ereignis in der BEACON CRC Studie berechnet sowie der prozentuale Anteil der erwarteten Frequenz an der tatsächlichen Frequenz. Bei einem Anteil von $>50\%$ der erwarteten Frequenz an der tatsächlichen Frequenz wurde das Ereignis als potenziell durch Cetuximab-beeinflusst eingestuft. Die UE, die potenziell durch Cetuximab beeinflusst sind, werden schließlich aus der Abwägung des Zusatznutzens bei den Sicherheitsendpunkten ausgeschlossen. Führt man diese Analyse durch, zeigt sich, dass nur wenige Sicherheitsergebnisse als potenziell durch Cetuximab beeinflusst anzusehen sind. Es bleiben weiterhin sehr viele, deutliche Sicherheitsvorteile, v. a. auch bei</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schweren Ereignissen, einer Behandlung mit ENCO/CETUX im Vergleich zur zVT bestehen.</p> <p>Sowohl für BRAF- als auch für EGFR-Inhibitoren zeigt sich in den beiden untersuchten Studien ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil. Es zeigen sich keine schweren Nachteile durch die Therapie ENCO/CETUX. Selbst beim Wegfall einzelner Vorteile bzgl. der Sicherheit gemäß der in Tabelle 3 aufgeführten Analyse bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ENCO/CETUX gegenüber der Kontrolltherapie auf der positiven Seite und der durch die Mortalitäts-/Morbiditätsvorteile bestehende Zusatznutzen bleibt bestehen.</p> <p>2.2) Sicherheitsprofil gegenüber der vom G-BA definierten zVT Zusätzlich zum Vergleich des Kontrollarms der Studie BEACON CRC mit dem Cetuximab-Sicherheitsprofil der ASPECCT-Studie wurde eine Analyse zum Vergleich der Sicherheit von ENCO/CETUX gegenüber den vom G-BA definierten zVT-Optionen durchgeführt (51). Die Auswahl der Studien für die zVT erfolgte primär auf den in Onkopedia angegebenen Regimen, soweit in den betreffenden Publikationen eine adäquate Tabelle zur Sicherheit vorhanden war. Anderenfalls wurden Publikationen mit dem Fokus auf Phase-III, dann Phase-II, dann unter Berücksichtigung der</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapielinie gesucht. Soweit eine Nutzenbewertung stattgefunden hat, wurden die im Dossier berichteten Ergebnisse verwendet, mit der Limitation, dass bei älteren Prozessen die Darstellung der Sicherheit zum damaligen Zeitpunkt nicht vollumfänglich erfolgte.</p> <p>Die Auswahl der dargestellten UE erfolgte auf Basis des Sicherheitsprofils der BEACON CRC-Studie. Die aufgetretenen Ereignisse wurden eingeschränkt auf die Ereignisse, für die es in den herangezogenen zVT-Publikationen mindestens eine Information gab. Weiter erfolgte eine Einschränkung auf Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in einer der zVT-Optionen oder in der Kontrolltherapie der Studie BEACON CRC.</p> <p>In Abbildung 6 und Abbildung 7 sind die Ergebnisse der oben beschriebenen Analyse grafisch dargestellt. Abbildung 6 zeigt den Vergleich der UE-Raten des ENCO/CETUX-Arms zur niedrigsten UE-Inzidenz unter allen möglichen zVT-Optionen. Abbildung 7 zeigt entsprechend den Vergleich der UE-Raten des ENCO/CETUX-Arms zur höchsten UE-Inzidenz unter allen möglichen zVT-Optionen.</p> <p>Es wird ersichtlich, dass die vom G-BA benannten zVT-Optionen zum Teil erhebliche Toxizitäten aufweisen mit einem zum Teil deutlich schlechteren Sicherheitsprofil im Vergleich zum</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ENCO/CETUX-Arm der Studie BEACON CRC. Weiterhin zeigt sich für BRAF- und EGFR-Inhibitoren ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil. Es zeigen sich deutlich geringere Nebenwirkungen unter ENCO/CETUX gegenüber den zVT-Optionen in Bezug auf die typischerweise unter einer Chemotherapie zu erwartenden Ereignisse (z. B. Hämatologie, gastrointestinale Erkrankungen, Fatigue und Lebertoxizitäten). Der Wechsel auf Encorafenib bietet in der mit Chemotherapie vorbehandelten Population einen relevanten Vorteil, da kumulative Chemotherapie-Toxizitäten vermieden werden können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung des Direktvergleichs im Rahmen der Studie BEACON CRC ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für ENCO/CETUX gegenüber der Vergleichstherapie in der Studie. Unter Würdigung der Bewertungseinschränkungen im Hinblick auf die Sicherheitsdaten schlägt Pierre Fabre die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der G-BA zVT vor.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2020) - Encorafenib. 2020.
2. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1746-53. Epub 2016/07/01.
3. 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. Epub 2019/10/01.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer - Version 3.2020.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer - Version 3.2020.
6. Alberta Health Services. Metastatic Colorectal Cancer - Clinical Practice Guideline GI-003, Version 11 (Effective Date: April, 2020). 2020.
7. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Pocket Guidelines: Lower Gastrointestinal Cancer – Chapter Metastatic Colorectal Cancer. 2020.
8. Targeted Oncology. NCCN Updates Guidelines for BRAF-Mutant CRC to Include Triplet With Encorafenib And Binimetinib. 2019.
9. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung (Stand 05/2019) - Cetuximab. 2019.
10. Amgen Europe B.V. Fachinformation Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat (Stand 09/2019) - Panitumumab. 2019.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2019-B-219, Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab (Stand: November 2019). 2019.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, 2019, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2019.
13. 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. Epub 2016/07/07.
14. Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer (Systemic therapy molecular pathology). 2018.
15. Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Guidelines: Colorectal cancer/Systemic therapy molecular pathology. 2019. [Zugriff am: 12.10.2020]
16. Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, Aschele C, Carnaghi C, Cosimelli M, et al. Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open.* 2017;2(1):e000147. Epub 2017/08/02.
17. 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. Epub 2015/09/05.

18. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, Masi G, Antoniotti C, Salvatore L, et al. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. *BMC Cancer*. 2017;17(1):408. Epub 2017/06/11.
19. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell JC, Gruenberger T, Masi G, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from five randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):4015-.
20. Karapetis CS, Liu H, Sorich M, Fiskum J, Grothey A, Adams R, et al. Impact of molecular markers status on treatment effects comparing EGFR and VEGF monoclonal antibodies (mAbs) in untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled individual patient data (IPD) analysis of randomized trials from the ARCAD database. 2020.
21. Geissler M, Martens UM, Knorrnschild R, Greeve J, Florschuetz A, Tannapfel A, et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 5):159.
22. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2018;29(1):44-70. Epub 2017/11/21.
23. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9. Epub 2014/09/06.
24. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):587-94. Epub 2015/02/13.
25. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1888-94. Epub 2015/05/20.
26. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(24):5469-79.
27. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): A prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(8):749-59.
28. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki K, Moriwaki T, Tsuda M, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Science*. 2016;107(12):1843-50.
29. Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, Hanson JE, O'Callaghan CJ, Marginean C, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(3):744-53.
30. Kim TW, Elme A, Park JO, Udrea AA, Kim SY, Ahn JB, et al. Final Analysis of Outcomes and RAS/BRAF Status in a Randomized Phase 3 Study of Panitumumab and Best Supportive Care in Chemorefractory Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(3):206-14.

31. Peeters M, Oliner KS, Parker A, Siena S, Van Cutsem E, Huang J, et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(7):1902-12.
32. ClinicalTrials.gov. NCT02164916 (S1406) - Titel: Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164916?term=s1406&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 20.10.2020]
33. Siena S, Rivera F, Taieb J, Peeters M, Prenen H, Koukakis R, et al. Survival Outcomes in Patients With RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer Classified According to Kohne Prognostic Category and BRAF Mutation Status. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(1):50-7.e8.
34. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannova R, Bodoky G, Prausova J, Garcia-Carbonero R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. *Ann Oncol*. 2019;30(1):124-31.
35. 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: 20.10.2020]
36. 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: 20.10.2020]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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/40-268-3954/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
38. 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 – Aflibercept. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1797/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 165 Aflibercept (Zaltrap) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/61/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 20.10.2020]
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
41. Servier Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. 2016.
42. Servier Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. 2020.

43. ClinicalTrials.gov. FOLFOXIRI Plus Cetuximab vs. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab 1st-line in BRAF-mutated mCRC (AIO-KRK-0116). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04034459?term=AIO+KRK-0116&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 20.10.2020]
44. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). EMA/CHMP/SAWP/669975/2015 CONFIDENTIAL, Procedure No.: EMEA/H/SA/3177/1/2015/SME/II, Product Development Scientific Support Department - Scientific Advice: Encorafenib. 2015.
45. iOMEDICO AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom - Sonderauswertung: BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit mCRC: Testungsrate, Behandlung und Outcome (Modul A und B). 2020.
46. Pierre Fabre GmbH. MORSE-CRC Daten. 2020.
47. Gerger A, Eisterer W, Fuxius S, Bastian S, Köberle D, Welslau M, et al. Retrospective analysis of treatment pathways in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal carcinoma - MORSE CRC. 2020.
48. Pierre Fabre GmbH. mCRC | most common regimens BRAF+ | 1L, 2L and 3L | TRENDED R3M. 2020.
49. Pierre Fabre GmbH. Zusatzanalysen - Folgetherapien in der Studie BEACON CRC. 2020.
50. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):569-79. Epub 2014/04/18.
51. Pierre Fabre GmbH. Auswertungen der Sicherheitsprofile relevanter Studien. 2020.
52. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):57-63. Epub 2013/10/22.
53. Stintzing S, Jung A, Rossius L, Modest DP, von Weikersthal LF, Decker T, et al. Mutations within the EGFR signaling pathway: Influence on efficacy in FIRE-3 — A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Abstract 445. *J Clin Oncol.* 2014;32(3 suppl).
54. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4032-8. Epub 2015/10/16.
55. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1466-75. Epub 2012/03/27.
56. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34. Epub 2013/09/13.
57. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, et al. Somatic Profiling of the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway in Tumors from Patients with Advanced Colorectal Cancer Treated with Chemotherapy ± Cetuximab. *Clinical Cancer Research.* 2013;19(15):4104-13.
58. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC-VII study. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(15):1755-62.

59. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Updated analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). Abstract 3568. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 suppl).
60. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):594-603. Epub 2010/12/18.
61. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5705-12. Epub 2008/11/13.
62. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5924-30. Epub 2009/11/04.
63. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):753-62. Epub 2010/07/14.
64. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Barone C, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. Abstract 3570. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 suppl).
65. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15):2011-9.
66. Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012;483(7387):100-3. Epub 2012/01/28.
67. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(4):715-21. Epub 2009/07/16.
68. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4023-31. Epub 2015/09/24.
69. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov*. 2012;2(3):227-35. Epub 2012/03/27.
70. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36. Epub 2015/08/20.
71. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(3):465-72. Epub 2009/07/16.
72. Alberta Health Services. Metastatic Colorectal Cancer - Clinical Practice Guideline GI-003, Version 10 (Effective Date: February, 2018). 2018.
73. Atreya CE, Corcoran RB, Kopetz S. Expanded RAS: refining the patient population. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):682-5. Epub 2015/01/15.

74. Bokemeyer C, Kohne C-H, Ciardiello F, Lenz H-J, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. Abstract 3505. *J Clin Oncol.* 2014;32(15 suppl).
75. Bendell JC, Atreya CE, Andre T, Tabernero J, Gordon Ms, Bernards R, et al. Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (pts) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC). Abstract 3515. 32. 2014;15.
76. Van Geel R, Elez E, Bendell JC, Faris JE, Lolkema MPJK, Eskens F, et al. Phase I study of the selective BRAFV600 inhibitor encorafenib (LGX818) combined with cetuximab and with or without the α -specific PI3K inhibitor BYL719 in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(15 suppl).
77. Hong DS, Morris VK, El Osta B, Sorokin AV, Janku F, Fu S, et al. Phase IB Study of Vemurafenib in Combination with Irinotecan and Cetuximab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer with BRAFV600E Mutation. *Cancer Discov.* 2016;6(12):1352-65. Epub 2016/10/13.
78. Shinozaki E, Yoshino T, Yamazaki K, Muro K, Yamaguchi K, Nishina T, et al. Clinical significance of BRAF non-V600E mutations on the therapeutic effects of anti-EGFR monoclonal antibody treatment in patients with pretreated metastatic colorectal cancer: the Biomarker Research for anti-EGFR monoclonal Antibodies by Comprehensive Cancer genomics (BREAC) study. *Br J Cancer.* 2017;117(10):1450-8. Epub 2017/10/04.
79. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2018;8(4):428-43. Epub 2018/02/13.
80. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(13):981-9.
81. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(19):2675-82.
82. Innocenti F, Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(14):1217-27.
83. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer.* 2017;79:50-60. Epub 2017/05/04.
84. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease.* 2017;32(8):1179-90.
85. Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, Lacle MM, Willems SM, Offerhaus GJA, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: Updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Annals of Oncology.* 2017;28(9):2128-34.

86. Goey KKH, Elias SG, Hinke A, Van Oijen MGH, Punt CJA, Hegewisch-Becker S, et al. Clinicopathological factors influencing outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidine and bevacizumab maintenance treatment vs observation: An individual patient data metaanalysis of two phase 3 trials. *British Journal of Cancer*. 2017;117(12):1768-76.
87. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, Cortesi E, Tomasello G, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Annals of Oncology*. 2018;29(7):1528-34.
88. Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Uhlig J, Schenk M, et al. Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: A Randomized, Controlled Study-XELAVIRI (AIO KRK0110). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(1):22-32.
89. Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, Xiong H, Somer B, Lenz HJ, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist*. 2019;24(7):921-32.
90. Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, Teerenstra S, Dommerholt M, Vink-Borger ME, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *European Journal of Cancer*. 2010;46(11):1997-2009.
91. Jonker DJ, Tang PA, Kennecke H, Welch SA, Cripps MC, Asmis T, et al. A Randomized Phase II Study of FOLFOX6/Bevacizumab With or Without Pelareorep in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: IND.210, a Canadian Cancer Trials Group Trial. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(3):231-9.e7.
92. Zhou M, Yu P, Davin DBH, Li Y, Wang Y, Fu L, et al. Is FOLFOXIRI alone or combined with targeted therapy administered as first-line treatment a reasonable choice for most patients with mCRC? Systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(37):62339-48.
93. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Annals of Oncology*. 2011;22(7):1535-46.
94. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: Final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *British Journal of Cancer*. 2017;116(10):1271-8.
95. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.
96. Cui D, Cao D, Yang Y, Qiu M, Huang Y, Yi C. Effect of BRAF V600E mutation on tumor response of anti-EGFR monoclonal antibodies for first-line metastatic colorectal cancer treatment: A meta-analysis of randomized studies. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(3):1291-8.
97. Modest DP, Jung A, Moosmann N, Laubender RP, Giessen C, Schulz C, et al. The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: an analysis of the AIO KRK-0104-trial. *International Journal of Cancer*. 2012;131(4):980-6.
98. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(12):2006-12.

99. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, Lonardi S, Loupakis F, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):497-507. Epub 2020/03/14.
100. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):807-14. Epub 2003/03/01.
101. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-75. Epub 2014/08/05.
102. Kuramochi H, Ando M, Itabashi M, Nakajima G, Kawakami K, Hamano M, et al. Phase II study of bevacizumab and irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(3):579-85. Epub 2017/02/19.
103. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ramucirumab (Cyramza®) - Modul 4 A. 2016.
104. Pierre Fabre Pharma GmbH. Zusatzanalysen zur Studie BEACON CRC. 2020.
105. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1720-6. Epub 2008/06/14.
106. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37. Epub 2003/12/06.
107. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-506. Epub 2012/09/06.

Anhänge

Tabelle 1: Übersicht zu den Therapieempfehlungen relevanter Leitlinien

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
In G-BA-Synopse berücksichtigt			
S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (12)	<p><u>Chemotherapie + anti-VEGR-Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Triplette mit dem FOLFOXIRI-Regime + Bevacizumab gegenüber FOLFIRI + Bevacizumab empfohlen (17, 52) • Einschluss in eine klinische Studie <p><u>Anti-EGFR-Therapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Werden aufgrund der Meta-Analysen von Pietrantonio et al. 2015 (24) und Rowland et al. 2015 (25) kontrovers diskutiert <p><u>Anti-EGFR-/anti-VEGF-Therapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothese, dass keine dieser Optionen der jeweils anderen überlegen ist (53). 	Es können individuelle Therapieansätze, z. B. mit einem BRAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor und Anti-EGFR-Antikörper oder die Teilnahme an klinischen Studien in Betracht gezogen werden (54).	<p><u>1L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cremolini et al. 2015 (17):</i> N=28 • <i>Loupakis et al. 2014 (52):</i> N=15 entspricht der prospektiven Validierungspopulation (Studienpopulation) N=25 entspricht der gepoolten Population aus retrospektiv und prospektiv behandelten Patienten • <i>Pietrantonio et al. 2015 (24):</i> Meta-Analyse mit 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 5 in 1L Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70 Douillard et al. 2013 (56): N=53 Stintzing et al. 2014 (53): N=48 Smith et al. 2013 (57): N=102 Tveit et al. 2012 (58): N=55 • <i>Rowland et al. 2015 (25):</i> Meta-Analyse mit 7 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 3 in 1L Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70 Smith et al. 2013 (57): N=90 Douillard et al. 2013 (56): N=53 • <i>Stintzing et al. 2014 (53):</i> N=48 <p><u>2L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kopetz et al. 2015 (54):</i> N=21

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pietrantonio et al. 2015 (24)</i>: Meta-Analyse mit 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 4 in $\geq 2L$ oder refraktär Karapetis et al. 2014 (29): N=10 Peeters et al. 2013 (31): N=18 Peeters et al. 2014 (59): N=45 Seymour et al. 2013 (27): N=68 • <i>Rowland et al. 2015 (25)</i>: Meta-Analyse mit 7 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 4 in $\geq 2L$ Karapetis et al. 2014 (29): N=10 Peeters et al. 2013 (31): N=15 Peeters et al. 2014 (59): N=45 Seymour et al. 2013 (27): N=68
ESMO 2014 (23)	<u>Anti-EGFR-Therapien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kontroverse Diskussion bezüglich des prädiktiven Wertes von anti-EGFR-Therapien • Hinweise, dass Patienten nicht von Therapie mit anti-EGFR-Antikörpern profitieren (27, 60) 		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Seymour et al. 2013 (27)</i>: N=68 • <i>De Roock et al. 2011 (60)</i>: Review mit 4 Publikationen zu BRAF+: Di Nicolantonio et al. 2008 (61) N=11 Laurent-Puig et al. 2010 (62): N=5 De Roock et al. 2010 (63): N=36 Van Cutsem et al. 2010 (64): N=59
ESMO 2016 (13)	<u>Anti-EGFR-Therapien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rolle von EGFR-Antikörpertherapien in Kombination mit Chemotherapie in frühen Therapielinien ist noch nicht eindeutig bestimmt (65) • Höherer Nutzen in BRAFwt Tumoren (24, 25) <u>Chemotherapie + anti-VEGF-Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Triplette mit dem FOLFOXIRI-Regime plus Bevacizumab gegenüber FOLFIRI plus Bevacizumab empfohlen (17) 	<u>Anti-EGFR-Therapien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • BRAF-Mutation scheint negativer prädiktiver Biomarker für die EGFR-Antikörpertherapie in späteren Linien zu sein (27, 31) • Nutzen wird aufgrund der Meta-Analysen von Pietrantonio et al. 2015 (24) und Rowland et al. 2015 (25) kontrovers diskutiert • BRAF-mutierte KRK sind nicht so sensitiv gegenüber dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib wie Melanomzellen (54, 66) 	<u>1L</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Van Cutsem et al. 2011 (65)</i>: N=60 • <i>Pietrantonio et al. 2015 (24)</i>: Meta-Analyse mit 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 5 in 1L Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70 Douillard et al. 2013 (56): N=53 Stintzing et al. 2014 (53): N=48 Smith et al. 2013 (57): N=102 Tveit et al. 2012 (58): N=55

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rowland et al. 2015 (25)</i>: Meta-Analyse mit 7 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 3 in 1L Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70 Smith et al. 2013 (57): N=90 Douillard et al. 2013 (56): N=53 • <i>Cremolini et al. 2015 (17)</i>: N=28 <p><u>2L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Peeters et al. 2013 (31)</i>: N=18 • <i>Seymour et al. 2013 (27)</i>: N=68 • <i>Pietrantonio et al. 2015 (24)</i>: Meta-Analyse mit 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 4 in ≥2L oder refraktär Karapetis et al. 2014 (29): N=10 Peeters et al. 2013 (31): N=18 Peeters et al. 2014 (59): N=45 Seymour et al. 2013 (27): N=68 • <i>Rowland et al. 2015 (25)</i>: Meta-Analyse mit 7 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 4 in ≥2L Karapetis et al. 2014 (29): N=10 Peeters et al. 2013 (31): N=15 Peeters et al. 2014 (59): N=45 Seymour et al. 2013 (27): N=68 • <i>Kopetz et al. 2015 (54)</i>: N=21 • <i>Prahallad et al. 2012 (66)</i>: N=/ (Zelllinien)

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
Cancer Council Australia 2018 (14)	<p>Hinweise auf schlechteres Ansprechen auf Anti-EGFR-Behandlung bei BRAF-Mutation</p> <p>Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie oder Einsatz eines Chemotherapie-Triplets.</p> <p>Bevacizumab + FOLFOXIRI in fitten und motivierten Patienten, wenn die Zytoreduktion das Therapieziel ist und potentiell auch in fitten Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren</p>	Keine Empfehlungen	
Cancer council Australia 2019 (15)	<p><u>Anti-EGFR-Therapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Werden aufgrund der Meta-Analysen von Pietrantonio et al. 2015 (24) und Rowland et al. 2015 (25) kontrovers diskutiert <p><u>Chemotherapie + anti-VEGR-Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Triplette mit dem FOLFOXIRI-Regime plus Bevacizumab gegenüber FOLFIRI plus Bevacizumab empfohlen (67) <p>BRAF-mutierte KRK sind nicht so sensitiv gegenüber BRAF-Inhibitoren wie Melanomzellen (66, 68-70)</p> <p>BRAF-Mutation scheint negativer prädiktiver Biomarker für die EGFR-Antikörpertherapie zu sein (65)</p>		<p><u>1L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pietrantonio et al. 2015 (24):</i> Meta-Analyse mit 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 5 in 1L Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70 Douillard et al. 2013 (56): N=53 Stintzing et al. 2014 (53): N=48 Smith et al. 2013 (57): N=102 Tveit et al. 2012 (58): N=55 • <i>Rowland et al. 2015 (25):</i> Meta-Analyse mit 7 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 3 in 1L Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70 Smith et al. 2013 (57): N=90 Douillard et al. 2013 (56): N=53 • <i>Loupakis et al. 2009 (67):</i> N=13 • <i>Corcoran et al. 2015 (68):</i> N=43 • <i>Corcoran et al. 2012 (69):</i> N=/ (Zelllinien)

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hyman et al. 2015 (70)</i>: N=32 • <i>Prahallad et al. 2012 (66)</i>: N=/ (Zelllinien) <p><u>2L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pietrantonio et al. 2015 (24)</i>: Meta-Analyse mit 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 4 in $\geq 2L$ oder refraktär Karapetis et al. 2014 (29): N=10 Peeters et al. 2013 (31): N=18 Peeters et al. 2014 (59): N=45 Seymour et al. 2013 (27): N=68 • <i>Rowland et al. 2015 (25)</i>: Meta-Analyse mit 7 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 4 in $\geq 2L$ Karapetis et al. 2014 (29): N=10 Peeters et al. 2013 (31): N=15 Peeters et al. 2014 (59): N=45 Seymour et al. 2013 (27): N=68
<p>Italian Medical Oncology Association (A/OM) (16)</p>	<p>FOLFOXIRI plus Bevacizumab in fitten Patienten (52)</p> <p>BRAF-Mutationen scheint negativer prädiktiver Biomarker für die EGFR-Antikörpertherapie zu sein (71)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Loupakis et al. 2014 (52)</i>: N=15 entspricht der prospektiven Validierungspopulation (Studienpopulation) N=25 entspricht der gepoolten Population aus retrospektiv und prospektiv behandelten Patienten • <i>Souglakos et al. 2009 (71)</i>: N=13

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
Alberta Health (Kanada), Version 10 (72)	Das Vorliegen einer BRAF-Mutation ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Kombination aus EGFR-Inhibitor und Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung vorteilhaft ist.	Nach Fortschreiten der Erkrankung unter einem Irinotecan- und einem Oxaliplatin-basierten Therapieschema gibt es keine ausreichenden Beweise, dass eine BRAF-Mutation ein prädiktiver Marker ist. Die Teilnahme an klinischen Studien wird empfohlen (73).	<u>2L</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Atreya et al. 2015 (73)</i>: Review mit Bezug auf 7 Studien: Douillard et al. 2013 (56): N=53; Peeters et al. 2013 (31): N=18; Bokemeyer et al. 2014 (74): N=/ (RAS mutierte Patienten); Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70; Bendell et al. 2014 (75): N=28; Van Geel et al. 2014 (76): N=18; Hong et al. 2016 (77): N=19
Asmis 2014: Cancer care Ontario	Keine Therapieempfehlungen zu BRAF+		
Berry 2018: Cancer Care Ontario	Keine Therapieempfehlungen zu BRAF+		
Bislang nicht vom G-BA berücksichtigt			
ESMO pocket 2020 (7)	Die Rolle von BRAF-Mutationen bezüglich EGFR-Antikörper-Therapien ist in frühen Therapielinien nicht vollständig geklärt. <u>Therapieziel Zytoreduktion/Tumorverkleinerung:</u> Chemotherapie-Doublet + Bevacizumab oder FOLFOXIRI <u>Therapieziel Krankheits-/Progressionskontrolle:</u> Chemotherapie-Doublet ± Bevacizumab oder Chemotherapie-Doublet + Bevacizumab	BRAF-Mutation gilt als negativer Prädiktor für EGFR-Antikörper-Therapie in späteren Therapielinien. Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist für Patienten mit vorbehandelten BRAF-mutierten Tumoren empfohlen. <u>Therapieziel Zytoreduktion/Tumorverkleinerung:</u> 2L: Chemotherapie-Doublet + Bevacizumab oder FOLFIRI + Aflibercept/Ramucirumab 3L: Regorafenib oder Trifluridine/Tipiracil <u>Therapieziel Krankheits-/Progressionskontrolle:</u> 2L: Chemotherapie-Doublet + Bevacizumab oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Aflibercept/Ramucirumab	

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
<p>Panasiatische ESMO (22)</p>	<p><u>Therapieziel Zytoreduktion (Tumorverkleinerung):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOXIRI + Bevacizumab oder • Chemotherapie-Douplet + Bevacizumab oder • FOLFOXIRI <p><u>Therapieziel Krankheitskontrolle/Progressionskontrolle:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOXIRI ± Bevacizumab oder • Chemotherapie-Douplet + Bevacizumab <p><u>Anti-EGFR-Therapien:</u></p> <p>Widersprüchliche Diskussion zum Nutzen der EGFR-Antikörper-Therapie bei BRAF-Mutationen (17, 24).</p> <p><u>Bislang unberücksichtigte Daten:</u></p> <p>Daten aus einer Post-Hoc-Analyse von 48 Patienten mit BRAF mt mKRK aus der FIRE-3-Studie wurden fast zeitgleich mit dem Expertentreffen in Kobe veröffentlicht und zeigten eine höhere objektive Ansprechrate (ORR) bei Patienten, die infusionelles 5-Fluorouracil (5-FU), Leucovorin und Irinotecan (FOLFIRI) plus Cetuximab erhielten, als bei Patienten, die FOLFIRI plus Bevacizumab erhielten (ORR 52% versus 40%) [56]. In jüngerer Zeit wurden auf der Jahrestagung der ESMO 2017 in Madrid [57] Daten aus der deutschen, randomisierten Phase-II-Studie VOLFI</p>	<p>3L: Regorafenib oder Trifluridine/Tipiracil</p> <p><u>Unabhängig vom Therapieziel Zweitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie-Douplet + Bevacizumab oder • FOLFIRI + Aflibercept/Ramucirumab • Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil (Drittlinie) <p><u>Unabhängig vom Therapieziel Drittlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil <p><u>Anti-EGFR-Therapien:</u></p> <p>Hinweis auf fehlendes Ansprechen auf EGFR-Antikörper bei vorbehandelten japanischen Patienten mit BRAF V600E mutiertem mKRK (78).</p>	<p><u>1L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cremolini et al. 2015 (17):</i> N=28 • <i>Pietrantonio et al. 2015 (24):</i> Meta-Analyse mit 9 Subgruppen aus entsprechenden Studien, davon 5 in 1L Bokemeyer et al. 2012 (55): N=70 Douillard et al. 2013 (56): N=53 Stintzing et al. 2014 (53): N=48 Smith et al. 2013 (57): N=102 Tveit et al. 2012 (58): N=55 <p><u>2L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Shinozaki et al. 2017 (78):</i> N=9

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
	<p>zum Vergleich von 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) mit FOLFOXIRI plus Panitumumab (primärer Endpunkt ORR) berichtet. Der Zusatz von Panitumumab zu FOLFOXIRI erhöhte die ORR im Vergleich zu FOLFOXIRI allein, und bei Patienten mit BRAF(V600E)-Mutationen lagen die ORRs bei 71,4% bzw. 22%, bei FOLFOXIRI plus Panitumumab bzw. FOLFOXIRI. Keiner dieser Datensätze lag zum Zeitpunkt des Treffens in Kobe vor und wurde entsprechend nicht diskutiert, muss aber möglicherweise in Zukunft in Betracht gezogen werden, ebenso wie neue Daten aus neueren oder laufenden klinischen Studien, die verschiedene Kombinationen von MEK, BRAF, EGFR-Hemmung und/oder Chemotherapie evaluieren [58, 59, 60]</p>		
<p>Glynn-Jones R et al., 2017 [13]. (ESMO): Rectal cancer</p>	<p>Keine Therapieempfehlungen zu BRAF+</p>		
<p>Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO)</p>	<p>Keine Aussage zu BRAF+</p>		

Leitlinie	Empfehlung BRAF+ 1L	Empfehlung BRAF+ 2L	Zugrunde liegende Fallzahl [1L/2L] inkl. Referenz ^a
In Nutzenbewertung zusätzlich aufgeführt			
Alberta Health (Kanada), Version 11 (72)	Chemotherapie + anti-VEGR-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Triplette mit dem FOLFOXIRI-Regime plus Bevacizumab gegenüber FOLFIRI plus Bevacizumab empfohlen (17, 52) 	Progress auf Irinotecan und Oxaliplatin-Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus BRAF-, MEK- und EGFR-Inhibitoren scheinen effektiv • Diskussion der Studie BEACON mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab versus Standardchemotherapie + Cetuximab (3) • Eine ähnliche Option ist die Kombination aus Panitumumab, Dabrafenib und Trametinib (79) 	<u>1L</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cremolini et al. 2015 (17)</i>: N=28 <u>2L</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kopetz et al. 2019 (3)</i>: N=665 • <i>Corcoran et al. 2018 (79)</i>: N=142
a: Subgruppenanalysen aus klinischen Studien bis auf wenige Ausnahmen (Loupakis et al. 2014 (52) und Kopetz et al. 2015 (54))			

Tabelle 2: Übersicht über die identifizierten Publikationen zu Studien mit den VEGF(R)-Inhibitoren Bevacizumab, Aflibercept oder Ramucirumab bzw. Studien mit den Anti-EGFR-Antikörpern Cetuximab oder Panitumumab

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
Erstlinie – Anti-VEGF(R)					
Vergleich von VEGF(R)i-haltigen mit nicht VEGFi-haltigen Therapieregimen					
Phase III trial of bevacizumab plus IFL for metastatic colorectal cancer (80)	Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin + Bevacizumab Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin	N=14 bzw. N=10 ^a	n.a.	n.a.	Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin: 7,95 Monate Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin + Bevacizumab: 15,93 Monate HR [95%-KI]: 0,11 [0,01; 1,06]
AGITG MAX (81)	Capecitabin + Bevacizumab + Mitomycin Capecitabin+ Bevacizumab	N=33	Capecitabin: 25,0% Capecitabin + Bevacizumab + Mitomycin: 42,9% Capecitabin+ Bevacizumab: 48,2%	Capecitabin: 2,5 Monate Capecitabin + Bevacizumab + Mitomycin oder Capecitabin + Bevacizumab: 5,5 Monate	Capecitabin: 6,3 Monate Capecitabin + Bevacizumab + Mitomycin oder Capecitabin + Bevacizumab: 9,2 Monate HR [95%-KI]: 0,67 [0,29; 1,53]; P=0,34

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
	Capecitabin			HR [95%-KI]: 0,86 [0,37; 1,95]; P=0,71	
CALGB/SWOG 80405 ^b (82)	Chemotherapie + Cetuximab Chemotherapie + Bevacizumab (vorzeitig abgebrochen: Chemotherapie + Cetuximab + Bevacizumab)	N=98 ^c	n.a.	Chemotherapie + Cetuximab: 6,2 Monate (95%-KI 3,5; 8,6) Chemotherapie + Bevacizumab: 7,6 Monate (95%-KI 5,7; 9,6) HR [95%-KI]: 0,60 [0,33; 1,09]; P=0,093	Chemotherapie + Cetuximab: 15,0 Monate (95%-KI 11,8; 23,7) Chemotherapie + Bevacizumab: 11,7 Monate (95%-KI 8,6; 19,7) HR [95%-KI]: 0,68 [0,37; 1,24]; P=0,207
FIRE-3 (83)	FOLFIRI + Cetuximab FOLFIRI + Bevacizumab	N=48 ^d	FOLFIRI + Cetuximab: 52% FOLFIRI + Bevacizumab: 40%	FOLFIRI + Cetuximab: 6,6 Monate (95%-KI 2,5; 8,8) FOLFIRI + Bevacizumab: 6,6 Monate (95%-KI 4,3; 7,8) HR [95%-KI]: 0,84 [0,47; 1,51]; P=0,56	FOLFIRI + Cetuximab: 12,3 Monate (95%-KI 5,5; 23,8) FOLFIRI + Bevacizumab: 13,7 Monate (95%-KI 7,8; 19,5) HR [95%-KI]: 0,79 [0,43; 1,46]; P=0,45
PEAK (84)	mFOLFOX6 + Panitumumab mFOLFOX6 + Bevacizumab	N=14	mFOLFOX6 + Panitumumab: 63,6% (95% KI 30,8 – 89,1) mFOLFOX6 + Bevacizumab: 33,3%(95% KI 0,8 – 90,6)	mFOLFOX6 + Panitumumab: 7,4 Monate (95%-KI 3,9; 10,7) mFOLFOX6 + Bevacizumab: 9,5 (95%-KI 5,6; 16,6) HR [95%-KI]: 2,91 [0,36; 23,9]; P=0,32	mFOLFOX6 + Panitumumab: 17,5 Monate (95%-KI 9,1; 28,8) mFOLFOX6 + Bevacizumab: 21,0 Monate (95%-KI 5,6; 21,0) HR [95%-KI]: 0,66 [0,14; 3,21]; P=0,60
CAIRO3 (85)	Capecitabin + Bevacizumab Beobachtung	N=30	n.a.	PFS1: Capecitabin + Bevacizumab: 9,5 Monate (95%-KI 3,9; 15,0) Beobachtung: 2,0 Monate (95%-KI 0,2; 3,9) HR [95%-KI]: 0,19 [0,08; 0,44]; P<0,0001	Capecitabin + Bevacizumab: 15,8 Monate (95%-KI 7,8; 23,8) Beobachtung: 13,6 Monate (95%-KI 10,1; 17,2) HR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,73]; P=0,007

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
Metanalyse: CAIRO3, AIO 0207 (86)	CAIRO3: Capecitabin + Bevacizumab Beobachtung AIO 0207: Fluoropyrimidin + Bevericumab Beobachtung (Bevericumab; dieser Arm nicht in Metaanalyse eingeschlossen)	N=41 (PFS1) N=42 (OS)	n.a.	PFS1: Beobachtung vs. Erhaltungstherapie: HR [95%-KI]: 0,30 [0,15; 0,59]; P=0,378	Beobachtung vs. Erhaltungstherapie: HR [95%-KI]: 0,91 [0,78; 1,05]; P=0,205
Vergleich verschiedener VEGFi-haltiger Therapieregime					
TRIBE (17, 87)	FOFLIRI + Bevericumab FOLFOXIRI + Bevericumab	N=25 ^e	Rechtsseitiger Tumor: FOLFOXIRI + Bevericumab: 37,5% FOLFIRI + Bevericumab: 42,9% HR [95%-KI]: 0,80 [0,10; 6,35] Linksseitiger Tumor: FOLFOXIRI + Bevericumab: 66,7% FOLFIRI + Bevericumab: 50,0% HR [95%-KI]: 2,00 [0,15; 26,73] (87)	FOLFOXIRI + Bevericumab vs. FOLFIRI + Bevericumab: HR [95%- KI]: 0,77 [0,61; 0,98]; P=0,031) (17) Rechtsseitiger Tumor: FOLFOXIRI + Bevericumab: 9,0 Monate FOLFIRI + Bevericumab: 4,2 Monate HR [95%-KI]: 0,33 [0,12; 0,32] Linksseitiger Tumor: FOLFOXIRI + Bevericumab: 6,5 Monate FOLFIRI + Bevericumab: 10,9 Monate HR [95%-KI]: 1,74 [0,48; 6,30] (87)	FOLFOXIRI + Bevericumab vs. FOLFIRI + Bevericumab: HR [95%- KI]: 0,79 [0,61; 1,04]; P=0,087) (17) Rechtsseitiger Tumor: FOLFOXIRI + Bevericumab: 20,4 Monate FOLFIRI + Bevericumab: 9,4 Monate HR [95%-KI]: 0,22 [0,07; 0,67] Linksseitiger Tumor: FOLFOXIRI + Bevericumab: 12,0 Monate FOLFIRI + Bevericumab: 25,2 Monate HR [95%-KI]: 2,02 [0,50; 6,30] (87)

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
XELAVIRI (88)	Fluoropyrimidin + Bevacizumab; CAPIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab	N=22	Fluoropyrimidin + Bevacizumab: 25,0% CAPIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab: 30,0% HR [95%-KI]: 0,78 [0,12; 5,10]; P=0,79	Fluoropyrimidin + Bevacizumab: 6,9 Monate (95%-KI 4,2; 10,2) CAPIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab: 4,5 Monate (95%-KI 3,1; 8,4) HR [95%-KI]: 1,43 [0,59; 3,47]; P=0,43	Fluoropyrimidin + Bevacizumab: 12,4 Monate (95%-KI 10,2; 20,2) CAPIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab: 7,8 Monate (95%-KI 4,7; 13,5) HR [95%-KI]: 1,50 [0,60; 3,76]; P=0,38
STEAM (89)	Induktionstherapie: cFOLFOXIRI + Bevacizumab sFOLFOXIRI + Bevacizumab FOLFOX + Bevacizumab Erhaltungsphase: Leucovorin + 5-Fluorouracil + Bevacizumab Capecitabin + Bevacizumab Zweitlinienphase: Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie + Bevacizumab	N=13 ^f	cFOLFOXIRI + Bevacizumab: 50,0% sFOLFOXIRI + Bevacizumab: 80,0% FOLFOX + Bevacizumab: 75,0%	cFOLFOXIRI + Bevacizumab: 7,1 Monate sFOLFOXIRI + Bevacizumab: 7,4 Monate FOLFOX + Bevacizumab: 12,4 Monate	n.a.
CAIRO2 (90)	Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab +/- Cetuximab	N=44	n.a.	Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab + Cetuximab: 6,5 Monate (95%-KI 4,8; 9,3)	Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab + Cetuximab: 12,9 Monate (95%-KI 9,6; 18,7)

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
				Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab: 5,7 Monate (95%-KI 2,6; 7,8)	Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab: 12,8 Monate (95%-KI 6,1; 16,5)
IND.210 ^b (91)	FOLFOX6 + Bevacizumab +/- Pelareorep	N=17 ^g	n.a.	FOLFOX6 + Bevacizumab + Pelareorep vs. FOLFOX6 + Bevacizumab: HR [80%-KI]: 1,32 [0,49; 3,53]	FOLFOX6 + Bevacizumab + Pelareorep: 15,2 Monate (80%-KI 5,42; 16,2) FOLFOX6 + Bevacizumab: 15,4 Monate (80%-KI 12,3; 21,3) HR [80%-KI]: 1,04 [0,51; 2,14]
Metatanalyse: TRIBE, STEAM, CHARTA ^h (92)	TRIBE: FOFLIRI + Bevacizumab FOLFOXIRI + Bevacizumab STEAM: Induktionstherapie: cFOLFOXIRI + Bevacizumab sFOLFOXIRI + Bevacizumab FOLFOX + Bevacizumab Erhaltungsphase: Leucovorin + 5-Fluorouracil + Bevacizumab Capecitabin + Bevacizumab Zweitlinienphase: Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie + Bevacizumab CHARTA: FOLFOXIRI + Bevacizumab	N=54 ⁱ	n.a.	FOLFOXIRI + Bevacizumab vs. FOLFOX oder FOLFIRI + Bevacizumab: HR [95%-KI]: 0,64, [0,36; 1,15]	n.a.

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
	FOLFOX + Bevacizumab				
Erstlinie – Anti-EGFR					
Vergleich von EGFRi-haltigen mit nicht EGFRi-haltigen Therapieregimen					
CRYSTAL (65)	FOLFIRI +/- Cetuximab	N=59	FOLFIRI + Cetuximab: 19,2% (95%-KI 6,6; 39,4) FOLFIRI: 15,2% (95%-KI 5,1; 31,9) HR [95%-KI]: 1,084 [0,264; 5,446]; P=0,91	FOLFIRI + Cetuximab: 8,0 Monate (95%-KI 3,6; 9,1) FOLFIRI: 5,6 Monate (95%-KI 3,5; 8,1) HR [95%-KI]: 0,934 [0,425; 2,056]; P=0,87	FOLFIRI + Cetuximab: 14,1 Monate (95%-KI 8,5; 18,5) FOLFIRI: 10,3 Monate (95%-KI 8,4; 14,9) HR [95%-KI]: 0,908 [0,507; 1,624]; P=0,74
OPUS (93)	FOLFOX-4 +/- Cetuximab	N=11	n.a.	n.a.	FOLFOX-4 + Cetuximab: 20,7 Monate FOLFOX-4: 4,4 Monate
NORDIC-VII (58, 94) ^b	FLOX FLOX + Cetuximab FLOX intermittierend + Cetuximab kontinuierlich	N=55	FLOX (Arm A): 21% FLOX + Cetuximab(Arm B): 15% FLOX intermittierend + Cetuximab kontinuierlich (Arm C): 25% (58) Arm B vs A: Odds Ratio 0,66 (95%-KI 0,13; 3,45), P=0,62 Arm C vs A: Odds Ratio 1,25 (95%-KI 0,26; 6,07), P=0,78 Arm B + C vs A: Odds Ratio 0,91 (95%KI 0,23; 3,59), P=0,89 (94)	n.a.	n.a.
COIN (ISRCTN27286448) (95) ^j	Chemotherapie ^k kontinuierlich +/- Cetuximab (Chemotherapie intermittierend; dieser Arm in der	N=90 ^l	n.a.	n.a.	Chemotherapie kontinuierlich + Cetuximab: 7,2 Monate Chemotherapie kontinuierlich: 10,0 Monate HR [95%-KI]: 1,18 [0,76; 1,81]; P=0,46

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
	Publikation nicht berichtet)				
PRIME (56)	FOLFOX-4 +/- Panitumumab	N=53	n.a.	FOLFOX-4 + Panitumumab: 6,1 Monate (95%-KI 3,7; 10,7) FOLFOX-4: 5,4 Monate (95% KI 3,3 – 6,2) HR [95%-KI]: 0,58 [0,29; 1,15]; P=0,12	FOLFOX-4 + Panitumumab: 10,5 Monate (95%-KI 6,4; 18,9) FOLFOX-4: 9,2 Monate (95%-KI 8,0; 15,7) HR [95%-KI]: 0,90 [0,46; 1,76]; P=0,76
PEAK (84)	mFOLFOX6 + Panitumumab mFOLFOX6 + Bevacizumab	N=14	mFOLFOX6 + Panitumumab: 63,6% (95%-KI 30,8; 89,1) mFOLFOX6 + Bevacizumab: 33,3%(95%-KI 0,8; 90,6)	mFOLFOX6 + Panitumumab: 7.4 Monate (95%KI 3,9; 10,7) mFOLFOX6 + Bevacizumab: 9.5 Monate (95%-KI 5,6; 16,6) HR [95%-KI]:2,91 [0,36; 23.9]; P=0,32)	mFOLFOX6 + Panitumumab: 17,5 Monate (95%-KI 9,1; 28,8) mFOLFOX6 + Bevacizumab: 21,0 Monate (95%-KI 5,6; 21,0) HR [95%-KI]: 0,66 [0,14; 3,21]; P=0,60
FIRE-3 (83)	FOLFIRI + Cetuximab FOLFIRI + Bevacizumab	N=48 ^d	FOLFIRI + Cetuximab: 52% FOLFIRI + Bevacizumab: 40%	FOLFIRI + Cetuximab: 6,6 Monate (95%-KI 2,5; 8,8) FOLFIRI + Bevacizumab: 6,6 Monate (95%-KI 4,3; 7,8) HR [95%-KI]:0,84 [0,47; 1,51]; P=0,56	FOLFIRI + Cetuximab: 12, 3 Monate (95%-KI 5,5; 23,8) FOLFIRI + Bevacizumab: 13,7 Monate (95%-KI 7,8; 19,5) HR [95%-KI]:0,79 [0,43; 1,46]; P=0,45)
CALGB/SWOG 80405 ^b (82)	Chemotherapie + Cetuximab Chemotherapie + Bevacizumab (vorzeitig abgebrochen: Chemotherapie + Cetuximab + Bevacizumab)	N=98 ^m	n.a.	Chemotherapie + Cetuximab: 6,2 Monate (95%-KI 3,5; 8,6) Chemotherapie + Bevacizumab: 7,6 Monate (95%-KI 5,7; 9,6) HR [95%-KI]:0,60 [0,33; 1,09; P=0,093)	Chemotherapie + Cetuximab: 15,0 Monate (95% KI 11,8 – 23,7) Chemotherapie + Bevacizumab: 11,7 Monate (95% KI 8,6 – 19,7) HR [95%-KI]:0,68 [0,37; 1,24; P=0,207
CAIRO2 (90)	Capecitabin + Oxaliplatin +	N=44	n.a.	Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab + Cetuximab: 6,5 Monate (95% KI 4,8 – 9,3)	Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab + Cetuximab: 12,9 Monate (95% KI 9,6 – 18,7)

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
	Bevacizumab +/- Cetuximab			Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab: 5,7 Monate (95% KI 2,6 – 7,8)	Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab: 12,8 Monate (95% KI 6,1 – 16,5)
Metaanalyse: OPUS, CRYSTAL (55)	OPUS: FOLFOX-4 +/- Cetuximab CRYSTAL: FOLFIRI +/- Cetuximab	N=70	Chemotherapie: 13,2% Chemotherapie + Cetuximab: 21,9% Odds Ratio: 1,60 (95% KI 0,45 – 5,67; P=0,46)	Chemotherapie: 3,7 Monate (95% KI 2,1 – 7,9) Chemotherapie + Cetuximab: 7,1 Monate (95% KI 3,7 – 9,1) HR [95%-KI]: 0,67 [0,34; 1,29]; P=0,23	Chemotherapie: 9,9 Monate (95%-KI 5,71; 13,69) Chemotherapie + Cetuximab: 14,1 Monate (95%-KI 8,8; 18,5) HR [95%-KI]: 0,62 [0,36; 1,06]; P=0,076
Metaanalyse: OPUS, CRYSTAL, NORDIC-VII (AIO KRK-0104) (96)	OPUS: FOLFOX-4 +/- Cetuximab CRYSTAL: FOLFIRI +/- Cetuximab NORDIC-VII: FLOX +/- Cetuximab (AIO KRK-0104: CAPIRI + Cetuximab CAPOX + Cetuximab)	OPUS: N=11 CRYSTAL: N=59 NORDIC-VII: N=39 (AIO KRK-0104: N=17)	Chemotherapie: 15,8% Chemotherapie + Cetuximab: 19,2% RR=1,20 (95% KI 0,53; 2,68; P=0,51)	n.a.	n.a.
PRIME, 20050181 (33)	PRIME: FOLFOX-4 +/- Panitumumab (Erstlinie) 20050181: FOLFIRI +/- Panitumumab (Zweitlinie)	PRIME: N=53 20050181: N=44	n.a.	PRIME: FOLFOX-4 + Panitumumab: 6,0 Monate (95%-KI 3,5; 10,7) FOLFOX-4: 5,4 Monate (95%-KI 3,3; 6,2) HR [95%-KI]: 0,74 [0,42; 1,29] 20050181: FOLFIRI + Panitumumab: 2,6 Monate (95%-KI 1,7; 3,7)	PRIME: FOLFOX-4 + Panitumumab: 10,4 Monate (95%-KI 5,6; 18,9) FOLFOX-4: 9,2 Monate (95%-KI 7,5; 15,7) HR [95%-KI]: 0,97 [0,55; 1,69] 20050181: FOLFIRI + Panitumumab: 4,8 Monate (95%-KI 2,8; 9,8)

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
				FOLFIRI: 1,9 Monate (95%-KI 1,8; 3,7) HR [95%-KI]: 1,04 [0,56; 1,94]	FOLFIRI: 5,7 Monate (95%-KI 3,2; 7,3) HR [95%-KI]: 0,74 [0,39; 1,39]
Metaanalyse: CRYSTAL, OPUS PRIME, FIRE-3, CO.17 ⁿ , 20020408, 20050181, PICCOLO, COIN, NORDIC-VII (Erstlinie und spätere Therapielinien) (24) ^o	OPUS: FOLFOX-4 +/- Cetuximab CRYSTAL: FOLFIRI +/- Cetuximab PRIME: FOLFOX-4 +/- Panitumumab FIRE-3: FOLFIRI + Cetuximab FOLFIRI + Bevacizumab CO.17: BSC +/- Cetuximab 20020408: BSC +/- Panitumumab 20050181: FOLFIRI +/- Panitumumab PICCOLO: Irinotecan +/- Panitumumab COIN: Chemotherapie ^d +/- Cetuximab NORDIC-VII: FLOX +/- Cetuximab	N=469 (insgesamt) ^p	ORR war nicht signifikant erhöht Refraktär, Erstlinie, Zweitlinie: RR, 1,31; 95% KI 0,83; 2,08; P=0,25 Erstlinie: P=0,31	Cetuximab oder Panitumumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie oder BSC Erstlinie und spätere Therapielinien: HR [95%-KI]: 0,88 [0,67; 1,14]; P=0,33 Erstlinie: HR [95%-KI]: 0,86 [0,63; 1,17]; P=0,34	Cetuximab oder Panitumumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie oder BSC Erstlinie und spätere Therapielinien: HR [95%-KI]: 0,91 [0,62; 1,34]; P=0,63 Erstlinie: HR [95%-KI]: 0,76 [0,54; 1,08]; P=0,13

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
Metaanalyse: CO.17 ⁿ , CRYSTAL, OPUS, COIN, 20020408, 20050181, PICCOLO, PRIME (Erstlinie und spätere Therapielinien) (25) ^o	CO.17: BSC +/- Cetuximab CRYSTAL: FOLFIRI +/- Cetuximab OPUS: FOLFOX-4 +/- Cetuximab COIN: Chemotherapie ^d +/- Cetuximab 20020408: BSC +/- Panitumumab 20050181: FOLFIRI +/- Panitumumab PICCOLO: Irinotecan +/- Panitumumab PRIME: FOLFOX-4 +/- Panitumumab	N=351 (insgesamt) ^p	n.a.	Die Analyse zum PFS zeigt einen Trend zugunsten der EGFR-Inhibition, jedoch keine statistische Signifikanz HR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,21])	Die Analyse zum OS zeigt einen Trend zugunsten der EGFR-Inhibition, jedoch keine statistische Signifikanz HR [95%-KI]: 0,97 [0,67; 1,41])
Vergleich verschiedener EGFRi-haltiger Therapieregime					
AIO KRK-0104 (97)	CAPIRI + Cetuximab CAPOX + Cetuximab	N=17	CAPIRI + Cetuximab: 50% (95%-KI 22; 78) CAPOX + Cetuximab: 67% (95%-KI 30; 90)	CAPIRI + Cetuximab: 4,2 Monate (95%-KI 0; 8,6) CAPOX + Cetuximab: 4,0 Monate (95%-KI 0,9; 7,0)	CAPIRI + Cetuximab: 13,0 Monate (95%-KI 7,9; 18,1) CAPOX + Cetuximab: 12,6 Monate (95%-KI 1,9; 23,4)
≥Zweitlinie – Anti-VEGF(R)					
Vergleich von VEGF(R)i-haltigen mit nicht VEGFi-haltigen Therapieregimen					
RAISE (34)	FOLFIRI +/- Ramucirumab	N=41	n.a.	FOLFIRI + Ramucirumab: 5,7 Monate FOLFIRI:2,7 Monate	FOLFIRI + Ramucirumab: 9,0 Monate FOLFIRI:4,2 Monate

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
				HR [95%-KI]: 0,55 [0,28; 1,08]; P=0,0826	HR [95%-KI]: 0,54 [0,25; 1,13]; P=0,1030
WJOG 6210G (28) ^b	FOLFIRI + Panitumumab FOLFIRI + Bevacizumab	N=5	n.a.	FOLFIRI + Bevacizumab vs. FOLFIRI + Panitumumab: HR [95%-KI]: 0,76 [0,11; 5,51] FOLFIRI + Panitumumab: 3,2 Monate (95%-KI 2,5; 3,8) FOLFIRI + Bevacizumab: 3,7 Monate (95%-KI 1,8; 6,0) HR [95%-KI]: 0,54 [0,19; 1,52] ^r	FOLFIRI + Bevacizumab vs. FOLFIRI + Panitumumab: HR [95%-KI]: 0,34 [0,03; 3,85] FOLFIRI + Panitumumab: 5,4 Monate (95%-KI 3,6; 7,1) FOLFIRI + Bevacizumab: 8,2 Monate (95%-KI 6,0 – 13,7) HR [95%-KI]: 0,42 [0,15; 1,12] ^r
≥Zweitlinie – Anti-EGFR					
Vergleich von EGFRi-haltigen mit nicht EGFRi-haltigen Therapieregimen					
NCT00339183 (26)	FOLFIRI +/- Panitumumab	N=45 ^a	n.a.	FOLFIRI + Panitumumab: 2,5 Monate FOLFIRI: 1,8 Monate HR [95%-KI]: 0,69 [0,32; 1,49]; P=0,34	FOLFIRI + Panitumumab: 5,7 Monate FOLFIRI: 4,7 Monate HR [95%-KI]: 0,64 [0,32; 1,28]; P=0,20
WJOG 6210G (28) ^b	FOLFIRI + Panitumumab FOLFIRI + Bevacizumab	N=5	n.a.	FOLFIRI + Bevacizumab vs. FOLFIRI + Panitumumab: HR [95%-KI]: 0,76 [0,11; 5,51] FOLFIRI + Panitumumab: 3,2 Monate (95%-KI 2,5; 3,8) FOLFIRI + Bevacizumab: 3,7 Monate (95%-KI 1,8; 6,0) HR [95%-KI]: 0,54 [0,19; 1,52] ^r	FOLFIRI + Bevacizumab vs. FOLFIRI + Panitumumab: HR [95%-KI]: 0,34 [0,03; 3,85] FOLFIRI + Panitumumab: 5,4 Monate (95%-KI 3,6; 7,1) FOLFIRI + Bevacizumab: 8,2 Monate (95%-KI 6,0; 13,7) HR [95%-KI]: 0,42 [0,15; 1,12] ^r
PICCOLO (27) ^b	Irinotecan +/- Panitumumab (Irinotecan + Ciclosporin, aber hier nicht berichtet)	N=68	Irinotecan+Panitumumab: 11% Irinotecan: 6%	Irinotecan + Panitumumab vs. Irinotecan: HR [95%-KI]: 1,40 [0,82; 2,39]; P=0,029	Irinotecan + Panitumumab vs. Irinotecan: HR [95%-KI]: 1,84 [1,10; 3,08]; P=0,029

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
CO.17 (29) ⁿ	BSC +/- Cetuximab	N=13	n.a.	BSC + Cetuximab vs. BSC: HR [95%-KI]: 0,76 [0,19; 3,08]; P=0,69	BSC + Cetuximab: 1,77 Monate BSC: 2,97 Monate HR [95%-KI]: 0,84 [0,20; 3,58]; P=0,81
20100007 (30)	BSC +/- Panitumumab	N=20 ^a	BSC +Panitumumab: 11,1% BSC: n.a.	BSC + Panitumumab: 1,5 Monate (95%-KI 0,8; 3,7) BSC: 1,3 Monate (95%-KI 0,9; 1,8) HR [95%-KI]: 0,28 [0,07; 1,08]; P=0,05	BSC + Panitumumab: 4,1 Monate (95%-KI 3,8; 13,9) BSC: 3,0 Monate (95%-KI 1,3; 4,1) HR [95%-KI]: 0,39 [0,10; 1,51]; P=0,16
20020408 (31)	BSC +/- Panitumumab	N=18	BSC + Panitumumab: 0% BSC: 0%	BSC + Panitumumab vs. BSC: HR [95%-KI]: 0,34 [0,09; 1,24]; P=0,1035	n.a.
Vergleich verschiedener EGFRi-haltiger Therapieregime					
BEACON (3)	Encorafenib + Cetuximab Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab Irinotecan + Cetuximab / FOLFIRI + Cetuximab	N=665	Encorafenib + Cetuximab: 20% (95%-KI 12; 29) Kontrollgruppe: 2% (95%-KI 0; 7) P<0,001	Encorafenib + Cetuximab: 4,2 Monate (95%-KI 3,7; 5,4) Kontrollgruppe: 1,5 Monate(95%-KI 1,5; 1,7) HR: 0,40 [0,31; 0,52]; P<0,001	Encorafenib + Cetuximab: 8,4 Monate Kontrollgruppe: 5,4 Monate HR: 0,60 [0,45; 0,79]; P<0,001
S1406 (32) ^b	Irinotecan + Cetuximab +/- Vemurafenib	N=99	Partielle Response Irinotecan + Cetuximab: 2,1% Irinotecan + Cetuximab+ Vemurafenib: 6,8%	Irinotecan + Cetuximab: 2,0 Monate (95%-KI 1,8; 2,1) Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib: 4,3 Monate (95%-KI 3,6; 5,7)	Irinotecan + Cetuximab: 5,9 Monate (95%-KI 3,0; 9,9) Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib: 9,6 Monate (95%-KI 7,5; 13,1)
<p>a: 14 Patienten mit BRAF-Mutation, (davon 11 Patienten mit 599 Val→Glu (=V600E), je 1 Patient mit 593 Asp→Gly, 595 Gly→Val, 602 Arg→Gln); nur 10 Patienten wurden in die Analyse zum Gesamtüberleben eingeschlossen</p> <p>b: fortgeschrittenes oder metastasiertes KRK (bei PICCOLO gemäß Registereintrag ISRCTN93248876; http://www.isrctn.com/ISRCTN93248876)</p> <p>c: außerdem je ein Patient mit BRAF-K601E und BRAF-V600M</p>					

Studie / Metanalyse / Subgruppe	Regime	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
<p>d: BRAF-V600E und BRAF-G466V; keine Angaben zu Anteilen</p> <p>e: Mutation in Codon 600 (52); N=28 laut (17); N=25 laut (87) (hier Präsentation getrennt nach rechts- und linksseitigem Tumor)</p> <p>f: 13 Patienten mit BRAF-Mutation, davon 9 mit BRAF-V600 und je 1 mit L597R, D594G, K552I und S147G</p> <p>g: 17 Patienten mit BRAF-Mutation, Art der Mutation nicht bekannt</p> <p>h: insgesamt 10 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen, aber nur die Studien TRIBE, STEAM und CHARTA entsprechen den Selektionskriterien</p> <p>i: TRIBE: alle BRAF-Mutationen entsprechen BRAF-V600; STEAM: 9 von 13 BRAF-Mutationen entsprechen BRAF-V600; CHARTA: Art der BRAF-Mutation unklar</p> <p>j: lokoregionales oder metastasiertes KRK</p> <p>k: Oxaliplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Fluorouracil + Folinsäure</p> <p>l: außerdem 12 Patienten mit BRAF-D594G</p> <p>m: außerdem je ein Patient mit BRAF-K601E und BRAF-V600M</p> <p>n: gemäß zugehörigem Registereintrag mKRK (NCT00079066; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00079066?term=NCT00079066&draw=2&rank=1)</p> <p>o: COIN: lokoregionales oder metastasiertes KRK; PICCOLO: fortgeschrittenes oder metastasiertes KRK; alle übrigen Studien mKRK</p> <p>p: BRAF-V600E; bei 20020408 keine Angabe zur Art der Mutation</p> <p>q: Mutation in Exon 15, keine genaueren Angaben zur Mutation</p> <p>r: In der Analyse wurden Patienten mit RAS- und BRAF-Mutationen zusammen ausgewertet</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; BSC: Best Supportive Care; CAPIRI: Capecitabin/Irinotecan; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; cFOLFOXIRI + Bevacizumab: FOLFOXIRI + Bevacizumab (gleichzeitig); EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; EGFRi: EGFR-Inhibitor; FLOX: Bolus-Fluorouracil/Bolus-Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; KRK: Kolorektalkarzinom; mFOLFOX6: modifiziertes FOLFOX6; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; N: Anzahl Patienten; ORR: Overall Response Rate; sFOLFOXIRI + Bevacizumab: FOLFOXIRI + Bevacizumab (sequentiell); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors; VEGF(R)i: VEGF- oder VEGFR-Inhibitor</p>					

Overall Survival for BRAF-MT for Chemo plus EGFR vs. Chemo plus VEGF cohort

Variable	Events/Total	HR (95% CI)	P-value
Overall (anti-EGFR vs. anti-VEGF)	117/137	1.02 (0.70-1.50)	0.9032 [†]
Age Classification			
<=70 years old	84/99	0.79 (0.50-1.27)	0.3342 [†]
>70 years old	33/38	1.84 (0.86-3.96)	0.1210 [†]
Primary Site			
Colon	32/35	1.30 (0.60-2.80)	0.5101 [†]
Rectum	10/10	0.24 (0.04-1.66)	0.1044 [†]
Sidedness			
Left Colon	19/23	0.87 (0.30-2.52)	0.7912 [†]
Right Colon	53/66	1.34 (0.75-2.38)	0.3240 [†]
Metastatic Site: Liver			
Liver Involvement Only	36/44	0.94 (0.47-1.88)	0.8649 [†]
Liver and >= 1 non-Liver Involvement	48/49	1.33 (0.69-2.57)	0.4034 [†]
No Involvement	33/44	0.86 (0.39-1.90)	0.7113 [†]
Metastatic Site: Liver (Binary)			
Involvement	84/93	0.97 (0.61-1.55)	0.9082 [†]
No Involvement	33/44	0.86 (0.39-1.90)	0.7113 [†]
Metastatic Site: Lymph Nodes (Binary)			
Involvement	23/24	1.97 (0.77-5.05)	0.1629 [†]
No Involvement	21/23	0.45 (0.14-1.46)	0.1737 [†]
Metastatic Site: Lung (Binary)			
Involvement	30/33	0.77 (0.35-1.70)	0.5199 [†]
No Involvement	87/104	1.09 (0.70-1.69)	0.7112 [†]
N Metastatic Sites Classification			
0-1	39/53	1.57 (0.82-3.01)	0.1730 [†]
2+	34/37	0.92 (0.43-1.95)	0.8220 [†]
Prior Chemotherapy			
No	104/124	0.95 (0.63-1.44)	0.8201 [†]
Yes	13/13	1.01 (0.26-3.89)	0.9881 [†]
Chemotherapy Backbone			
Irinotecan-based	59/66	0.95 (0.55-1.63)	0.8470 [†]
Oxaliplatin-based	58/71	1.23 (0.71-2.14)	0.4673 [†]

Abbildung 1: Forest Plot mit Hazard Ratio für OS für die Anti-EGFR-basierte vs. VEGF-basierte Erstlinientherapie in Patienten mit BRAF-mutiertem mKRK (20)

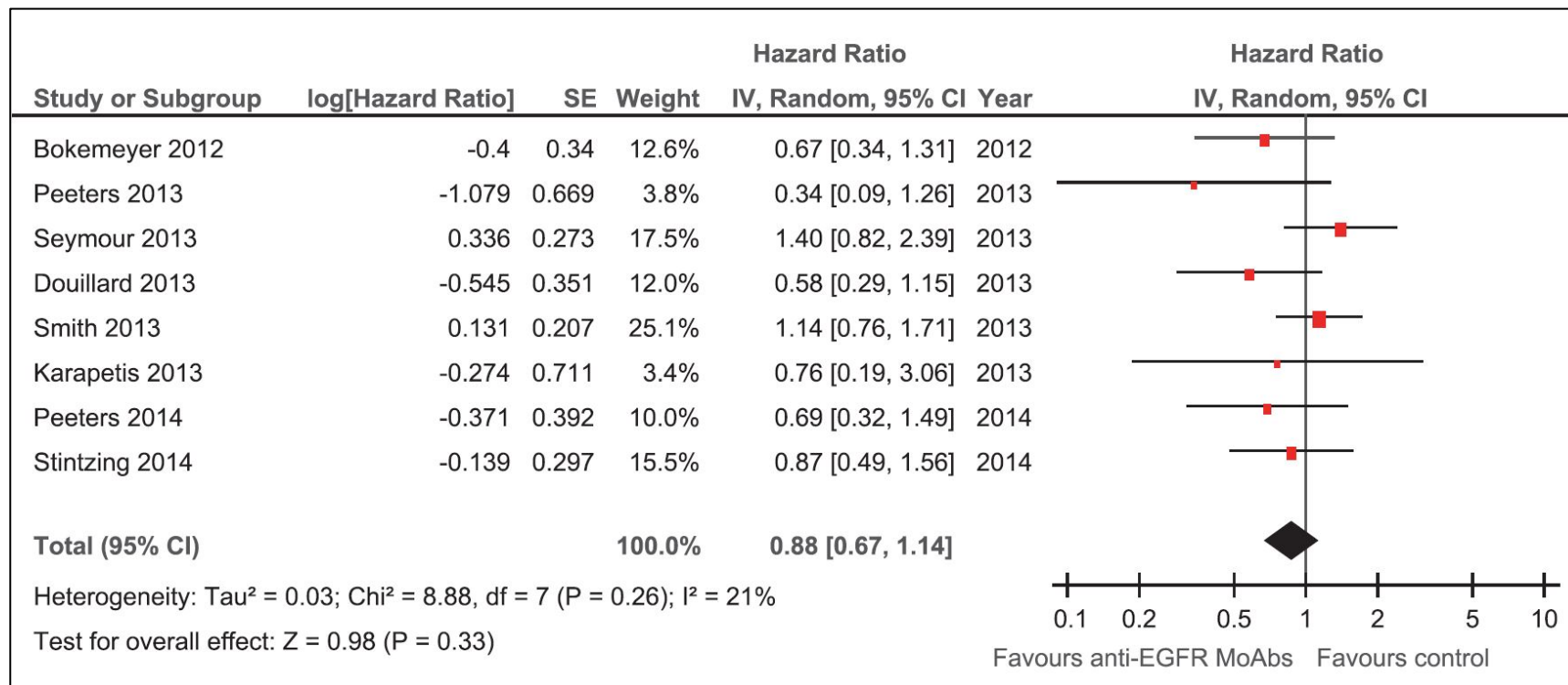


Abbildung 2: Forest Plot mit Hazard Ratio für PFS für die Anti-EGFR-basierte Therapie vs. alleiniger Chemotherapie oder BSC (Erstlinie bis \geq Viertlinie) in Patienten mit BRAF- mutiertem mKRK (24)

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; EGFR: epidermal growth factor receptor; PFS: Progressionsfreies Überleben

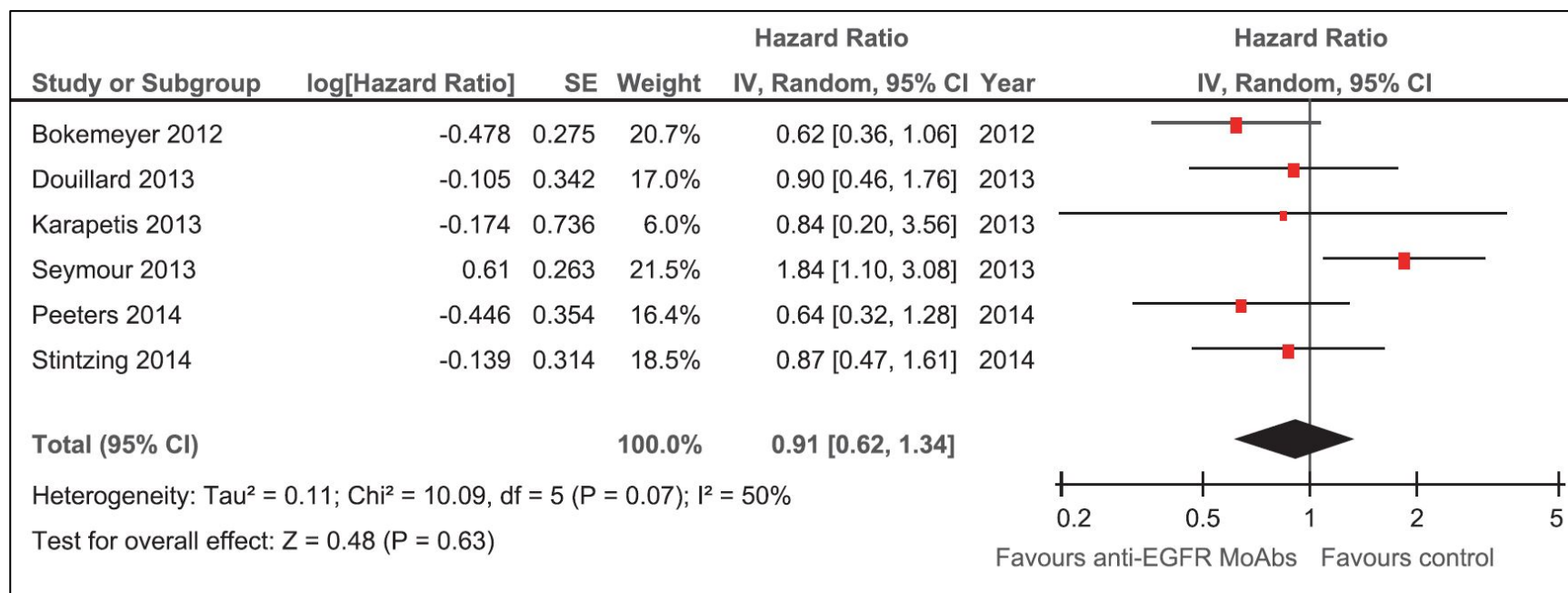


Abbildung 3: Forest Plot mit Hazard Ratio für OS für die Anti-EGFR-basierte Therapie vs. alleiniger Chemotherapie oder BSC (Erstlinie bis \geq Viertlinie) in Patienten mit BRAF-mutiertem mKRK (24)

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; EGFR: epidermal growth factor receptor

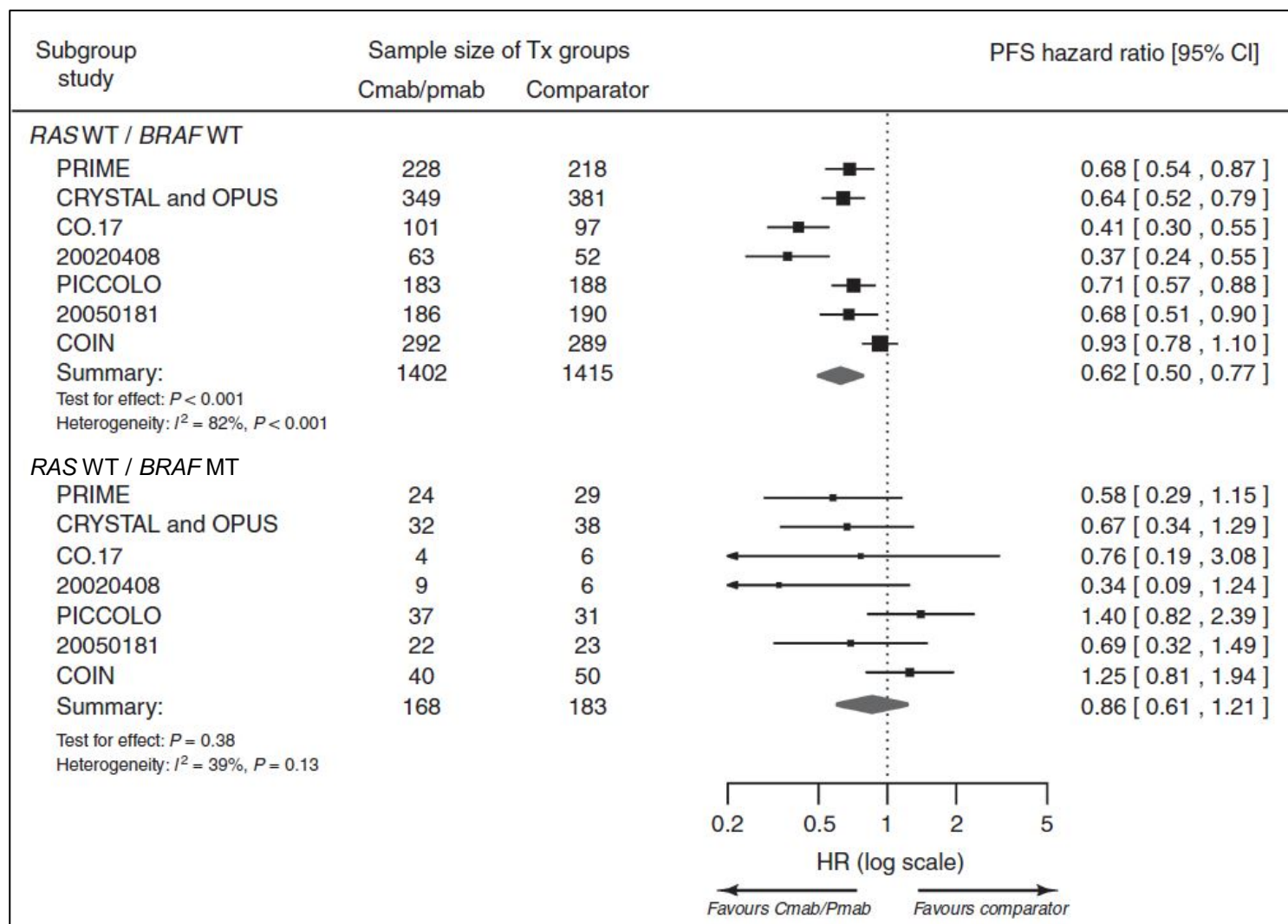


Abbildung 4: Forest Plot mit Hazard Ratio für PFS für eine Anti-EGFR-Therapie vs. alleiniger Chemotherapie oder BSC (Erstlinie bis ≥Viertlinie) in Patienten mit BRAF-mutiertem mKRK, nach (25)

BSC: Best Supportive Care; Cmab: Cetuximab; MT: mutant; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pmab: Panitumumab; WT: Wildtyp

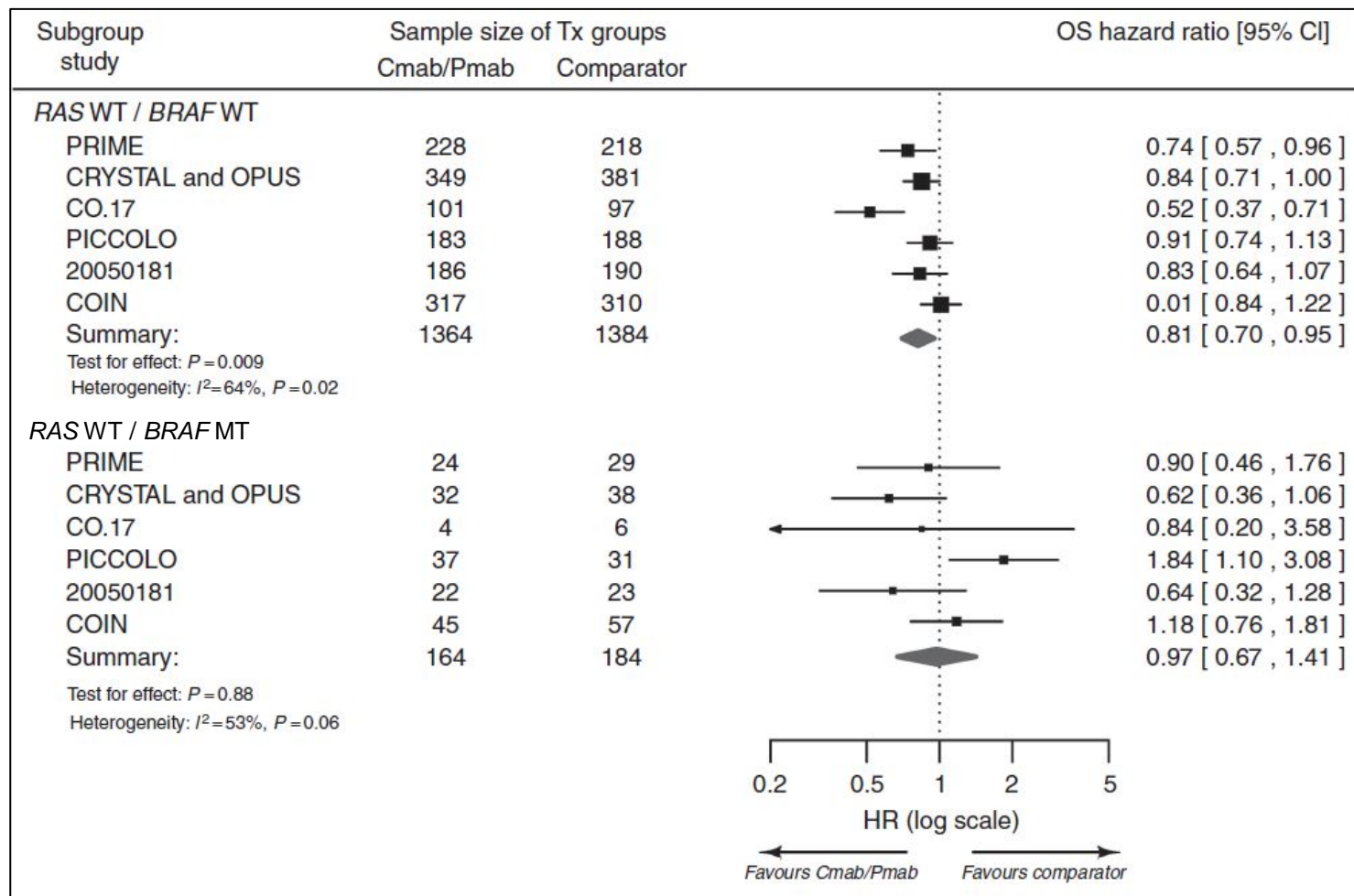


Abbildung 5: Forest Plots mit Hazard Ratio für OS für eine Anti-EGFR-Therapie vs. alleiniger Chemotherapie oder BSC (Erstlinie bis ≥Viertlinie) in Patienten mit BRAF-mutiertem mKRK, (25)

BSC: Best Supportive Care; Cmab: Cetuximab; MT: mutant; Pmab: Panitumumab; WT: Wildtyp

Tabelle 3: Analyse der Sicherheitsdaten der BEACON CRC-Studie im Vergleich zur ASPECCT Studie

Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
Jegl. Ereign. (alle CTCAE-Grade) wenn lt. Dossier relevant							
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	≤5%	10	160 (82,9)	6,3	0,64 [0,51; 0,80]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Diarrhoe	89 (17,7)	34	94 (48,7)	36,2	0,45 [0,33; 0,62]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Übelkeit	57 (11,3)	22	84 (43,5)	26,2	0,60 [0,44; 0,83]; 0,0016	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Abdominalschmerz	83 (16,5)	32	54 (28,0)	59,3	0,64 [0,44; 0,94]; 0,0205	Zusatznutzen/geringerer Nutzen nicht belegt	Nicht berücksichtigt
PT Erbrechen	51 (10,1)	20	61 (31,6)	32,8	0,58 [0,40; 0,84]; 0,0033	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Obstipation	72 (14,3)	28	39 (20,2)	71,8	0,63 [0,40; 1,00]; 0,0478	Zusatznutzen/geringerer Nutzen nicht belegt	Nicht berücksichtigt

Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
PT Stomatitis	34 (6,8)	13	45 (23,3)	28,9	0,16 [0,08; 0,30]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	440 (87,5)	169	141 (73,1)	119,9	0,71 [0,57; 0,90]; 0,0050	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
PT Dermatitis akneiform	136 (27,0)	52	77 (39,9)	67,5	0,56 [0,40; 0,78]; 0,0006	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
PT Hauthyperpigmentierung	≤5%	0	2 (1,0)	0	5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
PT Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	≤5%	10	15 (7,8)	66,7	0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439	Zusatznutzen/geringerer Nutzen nicht belegt	Nicht berücksichtigt
PT Alopezie	≤5%	10	21 (10,9)	47,6	0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Hautfissuren	43 (8,5)	16	13 (6,7)	123,1	0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt

Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
PT Asthenie	48 (9,5)	18	53 (27,5)	34,0	0,65 [0,44; 0,96]; 0,0283	Zusatznutzen/geringerer Nutzen nicht belegt	Weiterhin berücksichtigt
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	≤5%	0	45 (23,3)	0	2,09 [1,48; 2,96]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
PT Arthralgie	≤5%	0	3 (1,6)	0	10,16 [3,15; 32,79]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
PT Myalgie	≤5%	0	4 (2,1)	0	5,97 [2,10; 16,98]; 0,0002	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	≤5%	0	5 (2,6)	0	3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt

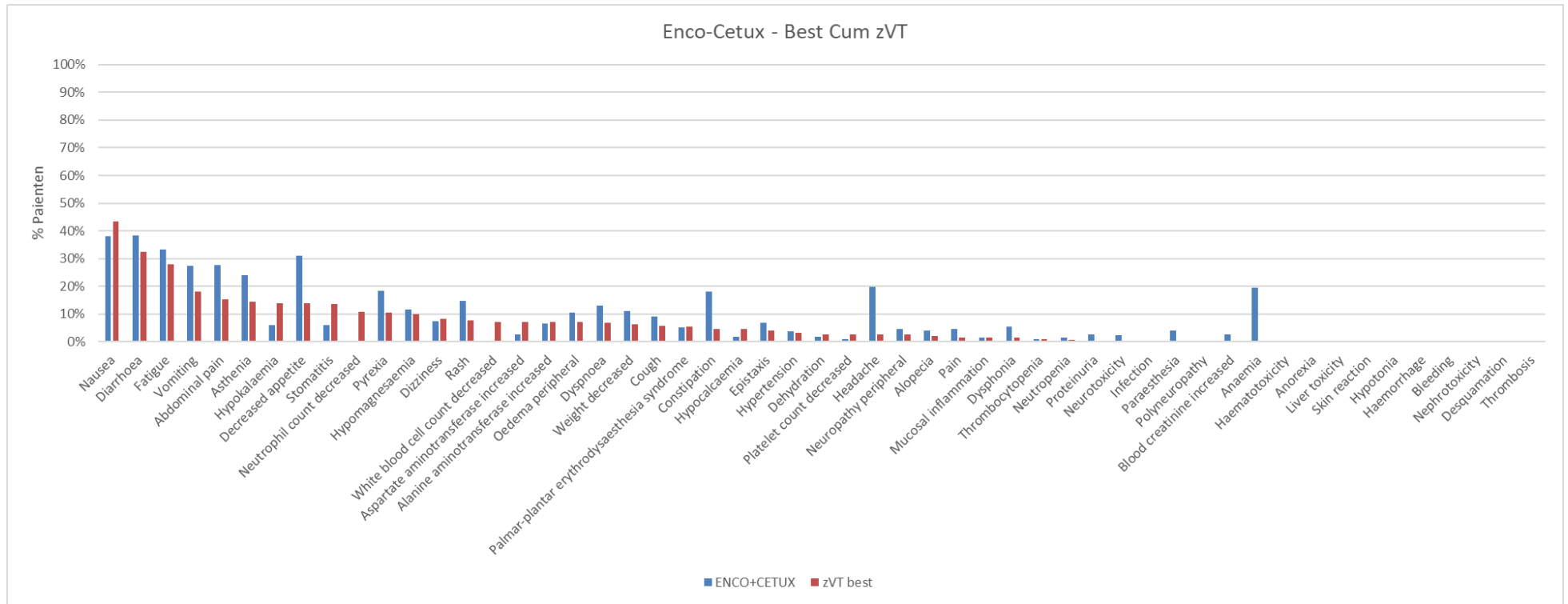
Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
PT Rückenschmerzen	39 (7,8)	15	27 (14,0)	55,6	0,49 [0,28; 0,84]; 0,0090	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
PT Schmerzen in den Extremitäten	≤5%	0	2 (1,0)	0	6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
SOC Erkrankungen des Nervensystems	≤5%	0	45 (23,3)	0	2,05 [1,44; 2,92]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
PT Kopfschmerzen	36 (7,2)	14	5 (2,6)	280,0	7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Nicht berücksichtigt
PT Syndrom der ruhelosen Beine	≤5%	0	1 (0,5)	0	7,02 [0,89; 55,23]; 0,0315	Zusatznutzen/geringerer Nutzen nicht belegt	Weiterhin berücksichtigt
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
PT Hypokaliämie	23 (4,6)	9	27 (14,0)	33,3	0,31 [0,16; 0,61]; 0,0003	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt

Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
PT Paronychie	75 (14,9)	29	19 (9,8)	152,6	0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
PT Infektion der oberen Atemwege	28 (5,6)	11	10 (5,2)	110,0	0,38 [0,14; 0,97]; 0,0369	Zusatznutzen/geringerer Nutzen nicht belegt	Nicht berücksichtigt
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
PT Lungenembolie	≤5%	10	10 (5,2)	100,0	0,16 [0,04; 0,58]; 0,0018	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
SOC Untersuchungen							
PT Aspartat-aminotransferase erhöht	≤5%	10	14 (7,3)	71,4	0,29 [0,11; 0,77]; 0,0082	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
PT Leukozytenzahl erniedrigt	≤5%	10	14 (7,3)	71,4	0,06 [0,01; 0,43]; 0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt

Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	≤5%	10	21 (10,9)	47,6	0,04 [0,01; 0,28]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	≤5%	0	5 (2,6)	0	9,03 [3,63; 22,50]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	≤5%	10	67 (34,7)	14,9	0,41 [0,28; 0,61]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Neutropenie	≤5%	10	36 (18,7)	27,8	0,05 [0,01; 0,15]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
SOC Augenerkrankungen	≤5%	0	9 (4,7)	0	2,93 [1,41; 6,09]; 0,0025	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes	Weiterhin berücksichtigt
PT Sehen verschwommen	≤5%	0	1(0,5)	0	6,74 [0,85; 53,38]; 0,0372	Zusatznutzen/geringerer Nutzen nicht belegt	Weiterhin berücksichtigt
Jegl. Ereign. (CTCAE-Grad ≥3) wenn lt. Dossier relevant							

Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	≤5%	10	52 (26,9)	19,2	0,40 [0,26; 0,61]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Diarrhoe	9 (1,8)	3	20 (10,4)	15,0	0,14 [0,05; 0,35]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	≤5%	10	29 (15,0)	34,5	0,49 [0,28; 0,86]; 0,0108	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Asthenie	8 (1,6)	3	10 (5,2)	30,0	0,38 [0,15; 1,00]; 0,0441	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
SOC Untersuchungen	≤5%	10	30 (15,5)	33,3	0,39 [0,22; 0,70]; 0,0012	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	≤5%	10	16 (8,3)	62,5	0,05 [0,01; 0,35]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	≤5%	10	22 (11,4)	45,5	0,51 [0,27; 0,96]; 0,0347	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	≤5%	10	37 (19,2)	27,0	0,20 [0,11; 0,38]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt

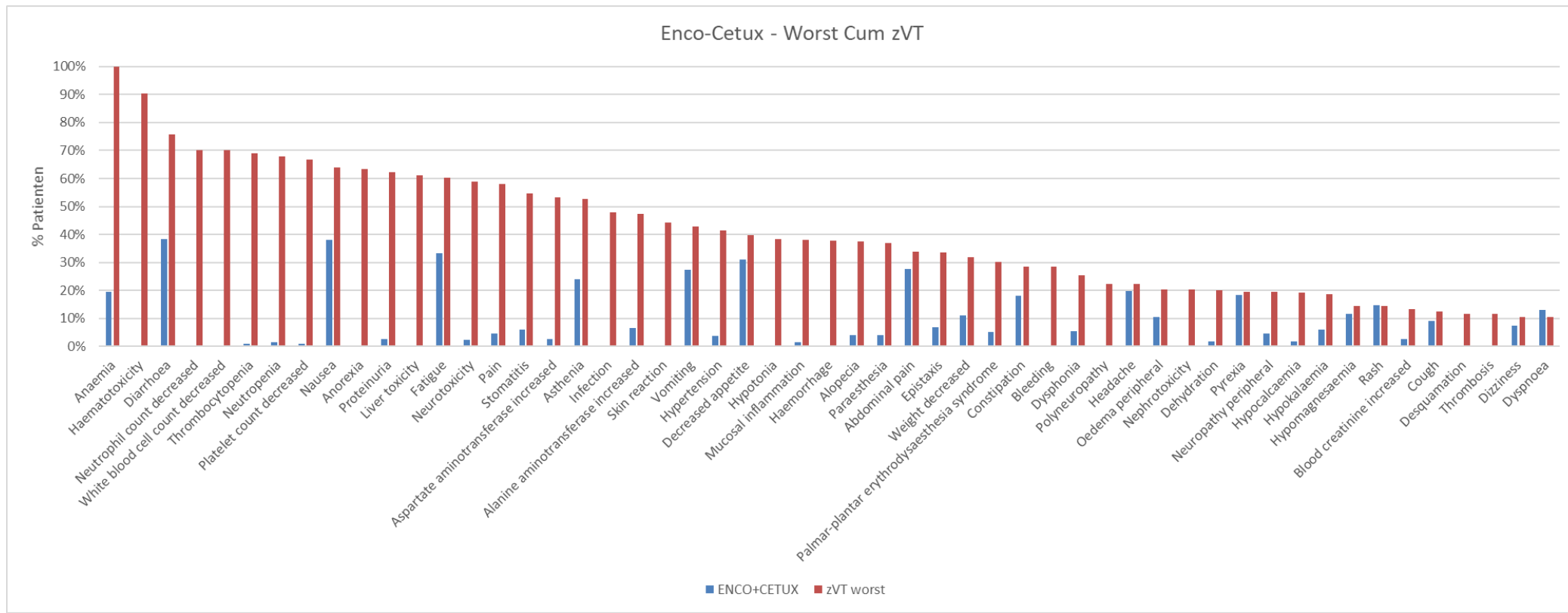
Ereignisse	Cetuximab-Sicherheitsprofil aus ASPECCT N=503 [n (%)]	Erwartete Anzahl Pat. mit Ereignis auf Basis Fallzahl des BEACON CRC Kontrollarms N=193 [N]	Tatsächlich beobachtete Anzahl Pat. mit Ereignis im BEACON CRC-Kontrollarm N=193 [n (%)]	Prozentualer Anteil erwartete Frequenz an tatsächlicher Frequenz [%]	Behandlungsunterschied lt. Nutzendossier HR (95%-KI) p-Wert	ZN Kategorie für das Ereignis	Aufgrund potenziellem CETUX-Einfluss nicht berücksichtigt (Cutoff 50% bezüglich des Anteils der erwarteten an der tatsächlichen Frequenz)
PT Neutropenie	≤5%	10	20 (10,4)	50,0	0,06 [0,01; 0,28]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Weiterhin berücksichtigt
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	≤5%	10	16 (8,3)	62,5	0,29 [0,13; 0,68]; 0,0024	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (9,5)	18	12 (6,2)	150,0	0,37 [0,14; 0,96]; 0,0346	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	Nicht berücksichtigt
In der Publikation von Price 2014 werden UE nach SOC und PT lediglich getrennt nach Schweregraden dargestellt. Es wird die Annahme getroffen, dass die UE lediglich anhand ihres schwersten Schweregrades in dieser Aufstellung berücksichtigt werden.							



B.

Abbildung 6: Sicherheitsprofil von ENCO/CETUX gegenüber der zVT (jeweils niedrigste UE-Inzidenz unter allen möglichen zVT-Optionen) [% Patienten]

Quellen: (42, 98-107)



C.

Abbildung 7: Sicherheitsprofil von ENCO/CETUX gegenüber der zVT (jeweils höchste UE-Inzidenz unter allen möglichen zVT-Optionen) [% Patienten]

Quellen: (42, 98-107)

5.2 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20.10.2020
Stellungnahme zu	Encorafenib (Braftovi®) im Kolorektalkarzinom IQWiG-Berichte – Nr. 976, Dossierbewertung, A20-56, Version 1.0, 29.09.2020
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bristol-Myers Squibb (BMS) ist aktuell für das Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Indikation des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie im Zulassungsverfahren und reicht daher zur Nutzenbewertung von Encorafenib – 2020-07-01-D-551 eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, Tabelle 2	<p>Stellenwert von anti-EGFR Antikörper als Teil der zVT</p> <p>Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie (piT) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt und dabei die anti-EGFR-Antikörper als Therapieoption ausgeschlossen [1].</p> <p>BMS stimmt dem G-BA zu, dass die Wahl der Therapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ab der zweiten Therapielinie auf individuellen Faktoren basiert und somit eine patientenindividuelle Therapie die zVT darstellt. Im Allgemeinen vertritt BMS die Auffassung, dass eine piT alle Therapieoptionen umfassen sollte, die für die Patienten im Anwendungsgebiet grundsätzlich in Betracht gezogen werden können. Dies gilt auch für Arzneimittel, die nur selten im Anwendungsgebiet eingesetzt werden. Insbesondere in einem Therapiegebiet mit außerordentlich schlechter Prognose, wie für Patienten mit einem BRAF-V600E-mutiertem Kolorektalkarzinom, ist dies von zentraler Bedeutung [2]. Vor diesem Hintergrund ist aus Sicht von BMS der Ausschluss der anti-EGFR Antikörper aus der zVT kritisch zu sehen. Es liegt derzeit keine Evidenz vor, die belegt, dass anti-EGFR Antikörper bei Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Kolorektalkarzinomen</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Mit der Ergänzung der EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) in Kombination mit Irinotecan haltigen Therapien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften Rechnung getragen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen negativen Effekt zeigen [2]. Anti-EGFR Antikörper stellen für BRAF-V600E Patienten eine Therapieoption dar, dies zeigt sich durch deren Anwendung in der deutschen Versorgungspraxis [3]. BMS nimmt jedoch zur Kenntnis, dass laut S3-Leitlinie die Effektivität der anti-EGFR-Substanzen im vorliegenden Anwendungsgebiet Gegenstand einer kontroversen Debatte ist [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der anti-EGFR Antikörper als Teil der zVT.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Encorafenib (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 976; Stand: 29.09.2020. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3823/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Encorafenib-D-551.pdf. Aufgerufen am 20.10.2020.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. AWMF. Adresse: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf. Aufgerufen am 20.10.2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Encorafenib (Braftovi[®]), Pierre Fabre Pharma GmbH, Modul 3A. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3820/2020-06-30_Modul3A_Encorafenib.pdf. Aufgerufen am 20.10.2020.

5.3 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	16.10.2020
Stellungnahme zu	Encorafenib / Braftovi®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 20, Bewertung A20-56 zu Encorafenib):</u></p> <p>„[...] Darüber hinaus ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz).“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der IQWiG Nutzenbewertung wird bei der Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hingewiesen, dass der aktuell gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten ist.</p> <p>Bei der Anpassung des Mehrwertsteuersatzes handelt es sich um eine temporäre Maßnahme aufgrund der derzeitigen COVID-19 Pandemie. Diese Maßnahme ist zunächst bis zum 31.12.2020 befristet. Eine Beachtung des gesenkten Mehrwertsteuersatzes würde dazu führen, dass die berechneten Arzneimittelkosten nur eine kurzfristige Gültigkeitsdauer haben. Die berechneten Kosten würden somit möglicherweise schon unmittelbar nach der Beschlussfassung durch den G-BA an Gültigkeit verlieren und eine Unterschätzung der tatsächlichen Kosten darstellen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Um eine längerfristig repräsentative Berechnung der Kosten zu ermöglichen, sollte unverändert der reguläre Mehrwertsteuersatz von 19 % für die Kalkulation herangezogen werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme: Merck Serono GmbH

Datum	21.10.2020
Stellungnahme zu	Encorafenib (Braftovi®) - 2020-07-01-D-551
Stellungnahme von	<i>Merck Serono GmbH</i> <i>Alsfelder Str. 17</i> <i>64289 Darmstadt</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.10.2020 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Encorafenib auf der Internetseite des G-BA's veröffentlicht.</p> <p>Encorafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinase und hemmt spezifisch das Wachstum von kolorektalen Karzinomzellen mit BRAF-V600E-Mutation. Encorafenib ist zugelassen in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (1).</p> <p>Mit medianen Überlebenszeiten von weniger als einem Jahr ist die Prognose der Patienten mit BRAF-V600-Mutation sehr schlecht (2). Dementsprechend besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine wirkungsvolle Therapie (3).</p> <p>Die vom G-BA festgelegt zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab• Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab• Irinotecan• Trifluridin/Tipiracil• 5-Fluorouracil ± Bevacizumab• Capecitabin ± Bevacizumab <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien (4).</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Dossier wurde die 3-armige offene randomisierte Zulassungsstudie BEACON CRC zum Vergleich Encorafenib + Cetuximab und Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in den Interventionsarmen gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm herangezogen (4).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 6-8.	<p>Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Encorafenib bewertet werden bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie festgelegt. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet keine therapienaiven Patientinnen und Patienten umfasst sind und dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. für eine primäre oder sekundäre Resektabilität besteht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Grundsätzlich ist der Festlegung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zuzustimmen. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie richtet sich die Wahl der Zweitlinientherapie beim metastasiertem Kolorektalkarzinom im Rahmen eines sequenziellen Einsatzes nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie (2). Dementsprechend kommen prinzipiell alle Therapieoptionen der Erstlinie des kolorektalen</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Mit der Ergänzung der EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) in Kombination mit Irinotecan haltigen Therapien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften Rechnung getragen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Karzinoms ebenfalls für eine Zweitlinientherapie in Frage. Für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms stehen neben den in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführten Chemotherapie-Regimen und Kombinationen mit der anti-VEGF Substanz Bevacizumab auch die anti-EGFR Substanzen Cetuximab und Panitumumab zur Verfügung (2). Weiterhin wird in der Leitlinie ausgeführt, dass metastasierte Kolorektalkarzinom-Patienten im Verlauf der Behandlung nach Möglichkeit Zugang zu allen verfügbaren Medikamenten erhalten sollen. Insbesondere bei BRAF-mutierten Tumoren sind in der Zweitlinientherapie individuelle Therapieansätze, z.B. mit einem BRAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor und EGFR-Inhibitor in Betracht zu ziehen (2). Um diesen Empfehlungen gerecht zu werden, sollten daher auch die anti-EGFR Substanzen Cetuximab und Panitumumab in eine patientenindividuelle Therapiewahl mit einbezogen werden.</p> <p>Die Effektivität der beiden anti-EGFR Substanzen Cetuximab und Panitumumab in der Zweitlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms belegen die EPIC und 181-Studie. In Kombination mit einer FOLFIRI-Chemotherapie zeigen beide Substanzen eine signifikante Steigerung der objektiven Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens (5, 6). Auch in der S3-Leitlinie wird der Nutzen der EGFR-Inhibitoren Panitumumab und Cetuximab in der Zweitlinientherapie auf Basis dieser beiden Studien als belegt angesehen. Folglich wird in der S3-Leitlinie geschlussfolgert, dass die beiden Medikamente entsprechend ihrer</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassung nach Durchlaufen der Erstlinientherapie bei einem metastasiertem Kolorektalkarzinom eingesetzt werden können (2).</p> <p>Cetuximab ist zugelassen zur Behandlung des metastasierenden, EGFR exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp in Kombination mit einer Irinotecanbasierten Chemotherapie, als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen (7). Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist (7). Da eine BRAF-V600-Genmutation Mutationen im RAS-Gen ausschließt, somit dieses Patientenkollektiv einen RAS-Wildtyp aufweist, liegt der Einsatz von anti-EGFR Substanzen auch bei BRAF-mutierten Patienten im Zulassungsbereich (8). Bei Vorliegen einer BRAF-V600E Mutation konnte <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> gezeigt werden, dass die Gabe eines BRAF-Inhibitors allein zu einer rapiden Feedback-Aktivierung von EGFR führt. Die kombinierte Gabe von BRAF-Inhibitor und EGFR-Inhibitor erzielten hingegen eine starke synergistische Wirkung (9), was den Einsatz eines EGFR-Inhibitors bei vorliegender BRAF-V600E Mutation bestärkt. Daten aus dem Versorgungsalltag, geniert aus dem TKK-Register und dem Morsecrc-Projekt, zeigen bereits die Anwendung von anti-EGFR-Therapien bei BRAF-Mutationen (3).</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dass die Gabe von Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie (FOLFIRI/FOLFOX4) bei BRAF-V600E Patienten zu einem klinischen Nutzen führt, konnte in retrospektiven Analysen der CRYSTAL und OPUS Studie gezeigt werden (10). Bokemeyer et al. verglichen in einer gepoolten Analyse der beiden Studien die Hinzugabe von Cetuximab zu einer Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie. Von 70 Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren wurden 32 Patienten mit einer Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab und 38 Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt. Dabei konnte ein numerischer Vorteil bei der medianen Überlebenszeit von 14,1 [8,8-18,5, 95% CI] Monaten bei der Cetuximab-basierten Therapie im Vergleich zu 9,9 [5,7-13,6, 95% CI] Monaten bei einer alleinigen Chemotherapie gezeigt werden: (10). Nach Schlussfolgerung der Autoren, deuten die Daten ferner darauf hin, dass die BRAF-Mutation kein prädiktiver Biomarker für Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie, sondern allgemein ein negativer prognostischer Biomarker in diesem Umfeld ist (9). Unterstützt wird diese Annahme durch die FIRE-3 Studie, die zu dem Ergebnis kommt, dass Patienten mit BRAF-Mutation bei einer Cetuximab- oder Bevacizumab-ergänzten Chemotherapie mit FOLFIRI eine vergleichbare Überlebenszeit zeigen (11).</p> <p>Nimmt man diese Evidenzen zur Kenntnis, ist vor dem Hintergrund der schlechten Prognose einer BRAF-V600E Mutation ein sequenzieller Einsatz aller zur Verfügung stehenden Therapien</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geboten. Folgerichtig sollte die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie um die anti-EGFR-Therapien Cetuximab und Panitumumab als Therapieoptionen ergänzt werden.	

Literaturverzeichnis

- (1) Pierre Fabre Pharma GmbH. Braftovi: Fachinformation [online]. Juni 2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 12.10.2020].
- (2) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 12.10.2020].
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Encorafenib: Modul 3A [online]. Oktober 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3820/2020-06-30_Modul3A_Encorafenib.pdf [abgerufen am 12.10.2020].
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Encorafenib: Nutzenbewertung IQWiG [online]. Oktober 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3823/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Encorafenib-D-551.pdf [abgerufen am 12.10.2020].
- (5) Sobrero AF, et al. Phase III trial of Cetuximab plus Irinotecan after Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 2311-2319.
- (6) Peeters, M, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(31): 4706-13.
- (7) Merck Europe B.V. Erbitux: Fachinformation [online]. Mai 2019. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 12.10.2020].
- (8) Pietrantonio F, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving ce-tuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2015. 51(5):587–594.
- (9) Prahallad A, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*, 2012. 483(7387): 100e3.
- (10) Bokemeyer C, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer*, 2012. 48(10): 1466-75.
- (11) Stintzing S, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer*, 2017. 79: 50-60.

5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Encorafenib/Braftovi®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur Folgetherapie</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung zu Encorafenib im Anwendungsgebiet „Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben“ nimmt das IQWiG keine Bewertung der einzelnen Endpunkte vor, da nach Auffassung des IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht richtig umgesetzt wurde. Entsprechend bleibt die Patientenrelevanz einiger Endpunkte in dieser Indikation unkommentiert, darunter u.a. die Zeit bis zur Folgetherapie.</p> <p>Bei der Zeit bis zur Folgetherapie handelt es sich nach Auffassung von MSD um einen patientenrelevanten Parameter in diesem Indikationsgebiet, der Berücksichtigung bei den Bewertungen zum Kolorektalkarzinom finden sollte. Dies begründet sich die folgt:</p> <p>Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert oder die Therapie versagt hat. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie zu betrachten.</p> <p>Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist daher in hohem Maße patientenrelevant.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gerade auch für Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom spielt die Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome häufig mit schwerwiegenden Folgen einhergehen.</p> <p>In einem Verfahren zu Olaparib vom September 2015 stellt der G-BA bzgl. der Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (TFST) zudem fest:</p> <p><i>„Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“ (1).</i></p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olaparib. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf. [Zugriff am 19.10.2020]

-

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Encorafenib (Braftovi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Encorafenib (Braftovi®) von Pierre Fabre Pharma GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Encorafenib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab• Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab• Irinotecan• Trifluridin/Tipiracil• 5-Fluorouracil ± Bevacizumab• Capecitabin ± Bevacizumab	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Als Begründung führt das Institut auf, dass der Hersteller die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie um die Optionen Cetuximab + FOLFIRI bzw. Cetuximab + Irinotecan erweitert habe und den Zusatznutzennachweise gegenüber diesen Optionen durchführt. Die vorgelegte randomisierte Zulassungsstudie sei damit geeignet. Die darin gezeigten Vorteile bei Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen bleiben damit in der Nutzenbewertung ohne Berücksichtigung. Der Hersteller beansprucht auf dieser Grundlage einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.7 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	15. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Encorafenib / Braftovi®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Ergebnisse zum Zusatznutzen</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht in seiner Beurteilung die zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht umgesetzt an. Durch die Hinzunahme von Cetuximab in Kontrollarm postuliert das IQWiG eine mögliche Verzerrung zugunsten von Encorafenib + Cetuximab.</p> <p>Die einseitige Betrachtungsweise des IQWiG ist an dieser Stelle nicht nachvollziehbar da genau genommen Verzerrungen zugunsten und zuungunsten von Encorafenib + Cetuximab vorhanden sein können wobei eine Verzerrung zuungunsten von Encorafenib + Cetuximab logischer erscheint. Eine Unterschätzung der Effekte von Encorafenib + Cetuximab ist daher eher möglich, wird aber vom IQWiG an dieser Stelle nicht in Betracht gezogen (Seite 5, Dossierbewertung).</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Datenlage bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Braf-V600E-Mutation</u></p> <p>Die Datenlage im Patientenkollektiv ist durch kleine Fallzahlen charakterisiert, wodurch definitive Schlussfolgerungen erschwert sind.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Aussagen zur Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Braf-V600E-Mutation in der aktuellen S3 Leitlinie beruht auf der TRIBE Studie (28 Patienten) und der FIRE-3-Studie (48 Patienten).</p> <p>Der pU verweist in seinem Nutzendossier auf unveröffentlichte Quellen zum Tumorregister Kolorektales Karzinom und dem Epidemiologie-Projekt MORSE CRC. Das IQWiG sieht diese beiden Datenquellen als nicht aussagefähig an, da nur wenige Patienten im Anwendungsgebiet enthalten seien. Die S3 Leitlinien weisen bereits auch auf die Problematik der geringen Fallzahlen hin. Letztlich wurde unter Berücksichtigung von Leitlinien die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die sich allesamt auf Studien mit kleinen Fallzahlen stützen.</p> <p>Der Aspekt kleiner Fallzahlen sollte dem pU an dieser Stelle daher nicht nachteilig ausgelegt und die vorgenannten Daten in der Auswertung berücksichtigt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme: DGHO, AIO, DGVS

Datum	22. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Encorafenib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib bei Patienten mit kolorektalem Karzinom ist das erste Verfahren bei einer molekulargenetisch definierten Subpopulation. Encorafenib ist zugelassen in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom (CRC) und Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation nach mindestens einer systemischen Vortherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 1027 1469 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1027 797 1110">G-BA</th> <th colspan="2" data-bbox="797 1027 1122 1110">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1122 1027 1469 1110">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 1110 797 1193">ZVT</th> <th data-bbox="797 1110 981 1193">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="981 1110 1122 1193">Ergebnis-sicherheit</th> <th data-bbox="1122 1110 1305 1193">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1305 1110 1469 1193">Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1193 797 1391"> Patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab </td> <td data-bbox="797 1193 981 1391" style="color: red;">beträchtlich</td> <td data-bbox="981 1193 1122 1391" style="color: red;">Hinweis</td> <td data-bbox="1122 1193 1305 1391" style="color: red;">nicht belegt</td> <td data-bbox="1305 1193 1469 1391" style="color: red;">-</td> </tr> </tbody> </table>	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	
G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG													
ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
Patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-												

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Trifluridin/Tipiracil • 5-Fluorouracil ± Bevacizumab • Capecitabin ± Bevacizumab 					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Standardtherapie der Subgruppe der BRAF^{V600E} mutierten, metastasierten kolorektalen Karzinome ist bisher weder in der Erstlinie noch in späteren Therapielinien durch randomisierte Studien definiert. Der aktuelle Wissenstand gründet sich auf nicht geplante Subgruppenauswertungen von Studien, in denen die BRAF^{V600E} Mutation kein Stratifikationsmerkmal war. • Die ZVT bildet nicht vollständig den aktuellen Stand des Wissens und der Versorgung in Deutschland ab. Angemessen ist eine Patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der molekularen Charakteristika des Tumors. Diese kann auch Anti-EGFR-Antikörper enthalten. • Grundlage der frühe Nutzenbewertung von Encorafenib ist BEACON, eine multizentrische, multinationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte, dreiarmige Studie. Der erste Arm mit dem Triplet Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab ist nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung. • Die Kombination Encorafenib/Cetuximab führt gegenüber FOLFIRI/Cetuximab bzw. Irinotecan/Cetuximab zur Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. 					

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Encorafenib/Cetuximab führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität in verschiedenen Erhebungsinstrumenten und zur Reduktion der Nebenwirkungen.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) erhält Encorafenib/Cetuximab den Grad 4. <p>Encorafenib/Cetuximab ist eine wertvolle Bereicherung der therapeutischen Optionen bei den prognostischen ungünstigen Patienten mit BRAF mutiertem, metastasiertem kolorektalen Karzinom. Der Kontrollarm von BEACON mit Einschluss von Cetuximab ist vielleicht eine Übertherapie, das schmälert aber den Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab nicht.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken. Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt [1].</p> <p>Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Bei lokal begrenztem Kolonkarzinom in den Stadien I-III steht die Operation an erster Stelle. In Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II senkt eine adjuvante Chemotherapie das Rückfallrisiko [2, 3].</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Für Patienten, deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel, dem <i>RAS</i> und dem <i>BRAF</i> Status bestimmt. Die Therapie erfolgt individualisiert. Folgende Grundsätze sollten Beachtung finden [2, 3, 4]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierter Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.• Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden.• Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.• Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [5].• Patienten mit <i>RAS</i> Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen EGFR Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus EGFR Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden. Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.• Cetuximab und Panitumumab sind bei Chemotherapie-refraktären Patienten äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa.	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Für Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit [6].• In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Patienten, die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [7].• Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonalen Antikörper führen der orale Multikinase-Inhibitor Regorafenib [8] oder das Fluoropyrimidin Trifluridin / Tipiracil zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [9, 10].• Bei Patienten mit <i>BRAF</i> Mutation führt die Hinzunahme von Vemurafenib zu Cetuximab/Irinotecan zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,42; Median 2,4 Monate) [11].• Weitere therapeutisch relevante molekulare Subgruppen sind Patienten mit<ul style="list-style-type: none">• Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) für den Einsatz von Pembrolizumab oder Nivolumab +/- Ipilimumab. Pembrolizumab wurde im Juni 2020 durch die FDA für Patienten mit fortgeschrittenem, kolorektalem Karzinom und MSI für die Erstlinientherapie zugelassen [12].• HER2-Positivität für den Einsatz von Trastuzumab/Lapatinib oder Trastuzumab/Pertuzumab [13, 14]• <i>NTRK</i>-Genfusionen für den Einsatz von Larotrectinib [14, 15]• <i>BRAF</i>^{V600} Mutationen, siehe unten.	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für alle Phasen der medikamentösen Tumortherapie gilt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen regelmäßig, d. h. bei jedem Therapiezyklus, durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboranalysen überwacht werden sollte. Das Ansprechen auf die Medikamentöse Tumortherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.</p> <p><i>BRAF</i> Mutationen werden bei etwa 10% der Patienten mit kolorektalem Karzinom nachgewiesen, die Raten schwanken in den untersuchten Kollektiven zwischen 5 und 21%. Regelhaft liegt eine <i>BRAF</i>^{V600} Mutation vor, <i>BRAF</i>- und <i>KRAS</i>-Mutationen schließen sich gegenseitig aus. Bei Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom und <i>BRAF</i>-Mutation sind die Ansprechraten der Chemotherapie niedrig.</p> <p>Die Ergebnisse der Therapie mit gezielten <i>BRAF</i>-Inhibitoren (Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenib) waren bisher enttäuschend [16]. Im Unterschied zu anderen Malignomen mit <i>BRAF</i>-Mutationen liegen die Remissionsraten unter 10%. Auch die Kombination mit MEK-Inhibitoren führte nicht zu einer nachhaltigen Steigerung der Wirksamkeit. Als wesentliche Ursache der geringen Wirksamkeit von <i>BRAF</i>-Inhibitoren wurde eine rasche, kompensatorische Feedback-Aktivierung des EGFR-Signalübertragungswegs in der Tumorzelle identifiziert. Das hat zum Konzept der Kombination von <i>BRAF</i>-Inhibitoren mit Anti-EGFR-Antikörpern geführt [17].</p> <p>Daten zur Kombination von <i>BRAF</i>-Inhibitoren mit EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit <i>BRAF</i>-Inhibitoren in Kombination mit Anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} mutiertem, metastasiertem kolorektalem Karzinom</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	
SWOG 1406 Kopetz [12]	ab Zweitlinie	Irinotecan + Cetuximab	Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib	106	4 vs 16 p < 0,001	2,0 vs 4,4 0,42 p < 0,001		
BEACON Kopetz [18] Dossier	ab Zweitlinie	Irinotecan + Cetuximab / FOLFIRI + Cetuximab	Encorafenib + Cetuximab	441	2 vs 20 p < 0,0001	1,5 vs 4,3 0,44 p < 0,0001	5,9 vs 9,3 0,61 p < 0,0001	
BEACON Kopetz [18]	ab Zweitlinie	Irinotecan + Cetuximab / FOLFIRI + Cetuximab	Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab	415	2 vs 26 p < 0,001	1,5 vs 4,3 0,38 p < 0,001	5,4 vs 9,0* 0,52 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ Daten aus der Publikation [18]

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Daten zu Encorafenib in Kombination mit Cetuximab führten im April 2020 zur Zulassung durch die FDA, im Mai 2020 zur Zulassung für die EU.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Encorafenib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat eine Patienten-individuelle Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und dabei die folgenden Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika und der Angiogenese-Inhibitor als Mono- oder Kombinationstherapie berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab - Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab - Irinotecan - Trifluridin/Tipiracil - 5-Fluorouracil ± Bevacizumab - Capecitabin ± Bevacizumab. 	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Mit der Ergänzung der EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) in Kombination mit Irinotecan haltigen Therapien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften Rechnung getragen.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die dreiarmlige, internationale, multizentrische, randomisierte Studie BEACON. Die Arme beinhalteten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollarm Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab, n = 221 2. Doublet Encorafenib + Cetuximab, n = 220 3. Triplet Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab, n = 219 <p>Der dritte Studienarm ist nicht Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Aktueller Datenschnitt war der 15. August 2019.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Vortherapie. Die Gesamtüberlebenszeit im Encorafenib/Cetuximab-Arm war einer der sekundären Endpunkte von BEACON.</p> <p>In BEACON führen sowohl das Triplet (Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab) als auch das Doublet (Encorafenib/Cetuximab) führen gegen dem Kontrollarm zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dabei zeigt sich der Vorteil für Encorafenib/Cetuximab sowohl im Median (3,9 Monate; HR 0,61) als auch in der Überlebensrate nach 18 Monaten.	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Vortherapie. Die Gesamtüberlebenszeit im Encorafenib/Cetuximab-Arm war einer der sekundären Endpunkte von BEACON.</p> <p>In BEACON führen sowohl das Triplet (Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab) als auch das Doublet (Encorafenib/Cetuximab) gegenüber dem Kontrollarm zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dabei zeigt sich der Vorteil für Encorafenib/Cetuximab sowohl im Median (3,9 Monate; HR 0,61) als auch in der Überlebensrate nach 18 Monaten.</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Lebensqualität und Parameter des Patient-Reported Outcome wurden in BEACON mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D VAS und PGIC (Patient Global Impression of Change), Dabei zeigen sich signifikante Unterschieden zugunsten von Encorafenib/Cetuximab in der Zeit bis zur Verschlechterung sowohl in den verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-C30 als auch im EQ-5D VAS.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag mit 50 vs 61% unter Encorafenib/Cetuximab etwas niedriger als im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Encorafenib/Cetuximab waren Übelkeit (34%), Diarrhoe (33%), Fatigue (30%), Akne (29%), Appetitverlust (27%), abdominelle Schmerzen (23%), Erbrechen (21%), Anstieg von Kreatinin (50%) und Abfall des Hämoglobins (32%). Kein schweres unerwünschtes Ereignis trat bei $\geq 5\%$ der Patienten auf.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Die Bewertung des IQWiG fokussiert auf formale Aspekte der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine umfassende inhaltliche Diskussion über die Daten und die Zulassung von Anti-EGFR-Antikörpern fehlt.</p>	<p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie BEACON CRC für die vorliegende Bewertung</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		herangezogen werden können. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Ergebnisse ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie BEACON CRC Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Encorafenib/Cetuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und MEK-Inhibition beim kolorektalen Karzinom nicht zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses führt.</p> <p>Die kritische Frage im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die Wertigkeit des Kontrollarms. Cetuximab ist bei Patienten mit <i>RAS</i> Wildtyp und bei <i>BRAF</i> mutierten Tumoren zugelassen und wird in der klinischen Praxis eingesetzt. Bisher wurde weder die Wirksamkeit noch die Unwirksamkeit von Cetuximab bei <i>BRAF</i>^{V600E} wissenschaftlich belegt. Beiliegend zeigen wir die aktuelle Analyse der Wirksamkeit von Chemotherapie + EGFR-Antikörpern vs Chemotherapie + VEGF-Antikörpern in der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms auf der Basis von zwei randomisierten Studien mit 1.907 Patienten, bei denen molekulargenetische Analysen von KRAS und/oder BRAF durchgeführt wurden [21]. Sie zeigen keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien und im Gesamtüberleben.</p> <p>Abbildung 1: Vergleich der Wirksamkeit von Anti-EGFR- und Anti-VEGF-Antikörpern in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} mutiertem, metastasiertem kolorektalem Karzinom [21]</p>	<p>therapeutischen Nutzen bewertet wird.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Encorafenib + Cetuximab anhand einer relevant geringeren Belastung durch das Symptom „Diarrhö“.</p> <p>In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Encorafenib + Cetuximab ableiten.</p> <p>Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen ausschließlich positive Effekte für Encorafenib + Cetuximab. Daher wird eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen unter einer</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																				
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="302 710 884 1149"> <p>Progression-Free Survival for BRAF-MT in EGFR+chemo v VEGF+chemo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Events/Total</th> <th>Median (95% CI)</th> <th>HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chemo + Anti-EGFR Agent</td> <td>55/58</td> <td>8.6 (6.1-11.8)</td> <td>1.21 (0.82-1.73)</td> </tr> <tr> <td>Chemo + Anti-VEGF Agent</td> <td>74/79</td> <td>7.8 (7.1-8.4)</td> <td>Reference</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stratified Likelihood-Ratio P-value: 0.3011</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (Months)</th> <th>Chemo + Anti-EGFR Agent</th> <th>Chemo + Anti-VEGF Agent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>58</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>31</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>9</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>6</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>21</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>27</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Adjusted for Age, Gender, and Performance Score **Stratified by Trial;</p> </div> <div data-bbox="907 710 1489 1149"> <p>Overall Survival for BRAF-MT in EGFR+chemo v VEGF+chemo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Events/Total</th> <th>Median (95% CI)</th> <th>HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chemo + Anti-EGFR Agent</td> <td>49/58</td> <td>12.5 (11.1-19.0)</td> <td>1.02 (0.70-1.50)</td> </tr> <tr> <td>Chemo + Anti-VEGF Agent</td> <td>68/79</td> <td>17.0 (13.7-20.1)</td> <td>Reference</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stratified Likelihood-Ratio P-value: 0.9032</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (Months)</th> <th>Chemo + Anti-EGFR Agent</th> <th>Chemo + Anti-VEGF Agent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>58</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>28</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>13</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>8</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Adjusted for Age, Gender, and Performance Score **Stratified by Trial;</p> </div> </div> <p>Insgesamt zeigen <i>BRAF^{V600E}</i> mutierte mKRK eine schlechte Prognose und ein schlechtes Ansprechen auf Standardtherapien. Die niedrige Remissionsrate und das kurze progressionsfreie Überleben im Kontrollarm von BEACON bestätigen diese Daten.</p>	Group	Events/Total	Median (95% CI)	HR (95% CI)	Chemo + Anti-EGFR Agent	55/58	8.6 (6.1-11.8)	1.21 (0.82-1.73)	Chemo + Anti-VEGF Agent	74/79	7.8 (7.1-8.4)	Reference	Time (Months)	Chemo + Anti-EGFR Agent	Chemo + Anti-VEGF Agent	0	58	79	3	31	50	6	9	15	9	6	9	12	3	6	15	3	6	18	3	6	21	3	6	24	3	6	27	3	6	30	3	6	Group	Events/Total	Median (95% CI)	HR (95% CI)	Chemo + Anti-EGFR Agent	49/58	12.5 (11.1-19.0)	1.02 (0.70-1.50)	Chemo + Anti-VEGF Agent	68/79	17.0 (13.7-20.1)	Reference	Time (Months)	Chemo + Anti-EGFR Agent	Chemo + Anti-VEGF Agent	0	58	79	12	28	50	24	13	16	36	8	12	48	6	6	60	3	4	72	3	4	<p>Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird anhand der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie BEACON CRC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Encorafenib + Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.</p>
Group	Events/Total	Median (95% CI)	HR (95% CI)																																																																																			
Chemo + Anti-EGFR Agent	55/58	8.6 (6.1-11.8)	1.21 (0.82-1.73)																																																																																			
Chemo + Anti-VEGF Agent	74/79	7.8 (7.1-8.4)	Reference																																																																																			
Time (Months)	Chemo + Anti-EGFR Agent	Chemo + Anti-VEGF Agent																																																																																				
0	58	79																																																																																				
3	31	50																																																																																				
6	9	15																																																																																				
9	6	9																																																																																				
12	3	6																																																																																				
15	3	6																																																																																				
18	3	6																																																																																				
21	3	6																																																																																				
24	3	6																																																																																				
27	3	6																																																																																				
30	3	6																																																																																				
Group	Events/Total	Median (95% CI)	HR (95% CI)																																																																																			
Chemo + Anti-EGFR Agent	49/58	12.5 (11.1-19.0)	1.02 (0.70-1.50)																																																																																			
Chemo + Anti-VEGF Agent	68/79	17.0 (13.7-20.1)	Reference																																																																																			
Time (Months)	Chemo + Anti-EGFR Agent	Chemo + Anti-VEGF Agent																																																																																				
0	58	79																																																																																				
12	28	50																																																																																				
24	13	16																																																																																				
36	8	12																																																																																				
48	6	6																																																																																				
60	3	4																																																																																				
72	3	4																																																																																				

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach unserer Einschätzung führt der Kontrollarm aus Irinotecan/Cetuximab bzw. von FOLFIRI/Cetuximab nicht zur Verfälschung des Ergebnisses. Er stellt eher eine Über- als eine Untertherapie dar.</p> <p>Mit der Kombination Encorafenib/Cetuximab steht jetzt eine wirksame, neue Therapieform für die prognostisch ungünstige Gruppe der Patienten mit <i>BRAF</i>-mutiertem, kolorektalem Karzinom.</p>	

7. Literatur

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe, Berlin 2019. www.gekid.de
2. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
3. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R al.: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 27:1386-1422, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)
5. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B et al.: The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-

- analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 6:e194489, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2019.4489](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4489)
6. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al.: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 30:3499-3506, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.8201](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201)
 7. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al.: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 16:499-508, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70273-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70273-1)
 8. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
 9. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 372:1909-1919, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325)
 10. Xu J, Kim TW, Shen L et al.: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. J Clin Oncol 36:350-358, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245)
 11. Kopeth S, McDonough SL, Morris VK et al.: Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in *BRAF*-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). J Clin Oncol 35, Issue 4 suppl, 2017. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.520
 12. Andre F, Shiu KK, Kim TW et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO 2020, Abstract LBA4. <https://meetinglibrary.asco.org/record/186928/abstract>
 13. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
 14. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
 15. De Cuyper A, van den Eynde M, Machiels JP: HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer 19:65-72, 2020. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.02.007](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.007)
 16. Ducreux M, Chamseddine A, Lauent-Puig P et al.: Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. Ther Adv Med Oncol 11:1758835919856494, 2019. DOI: [10.1177/1758835919856494](https://doi.org/10.1177/1758835919856494)
 17. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM et al.: Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. Clin Cancer Res 31:1313-1320, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2779](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2779)
 18. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 381:1632-1643,

2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075)

19. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
20. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
21. Karapetis CS, Liu H, Sorich M et al.: Impact of molecular markers status on treatment effects comparing EGFR and VEGF monoclonal antibodies (mAbs) in untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled individual patient data (IPD) analysis of randomized trials from the ARCAD database. *ESMO 2020*, 434P. <https://virtualcongress2020.esmo.org/Program/esmo/esmo2020/en-GB?day=2020-09-21>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Encorafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 15.41 Uhr bis 16.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH**:

Herr Dr. Genovese

Herr Lorenz

Herr Dr. Neckermann

Herr Dr. Rosé

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Häusler

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Giesl

Frau Reinke

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Hartmann

Frau Seitz

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AMGEN GmbH**:

Frau Kreye

Frau Stein

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)**:

Herr Anton

Herr Voltzenlugel

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Dr. Folprecht

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Dr. Pox

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:41 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung. Die vorherige Anhörung hat sich ein bisschen länger hingezogen, weil wir zum einen kleinere technische Probleme hatten und zum anderen doch eine ganze Reihe von Fragen gestellt wurden, die wir ein bisschen unterschätzt hatten. Aber gleichwohl ein herzliches Willkommen zu etwas späterer Stunde im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Wir sind im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35 a, neues Anwendungsgebiet von Encorafenib, jetzt metastasiertes Kolorektalkarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Pierre Fabre Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die AIO und die DGVS in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, Merck Serono GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder Wortprotokoll. Die Sitzung wird aufgezeichnet und dann in ein Wortprotokoll übertragen. Ich muss deshalb jetzt auch die Anwesenheit feststellen und protokollieren. Für Pierre Fabre GmbH, also für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Dr. Rosé anwesend sein, Herr Dr. Neckermann, Herr Genovese und Herr Lorenz – ja –, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Dr. Folprecht – ja –, Herr Dr. Pox für die DGVS – ja –, für MSD Herr Dr. Kaskel und Frau Häusler – ja –, für Merck Serono Frau Reinke und Frau Giesl – ja –, für BMS Frau Seitz und Frau Dr. Hartmann – ja –, für Amgen Frau Stein und Frau Kreye – ja –, für den BPI Herr Anton und Herr Voltzenlugel – ja – sowie für den vfa Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch – ja. – Dann haben wir alle. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte in diesem Nutzenbewertungsverfahren und vor allem auf die relevanten Punkte in Bezug auf die Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, um anschließend in die Frage-und-Antwort-Runde einzutreten. Wer macht das für den pU? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wir würden zunächst mit einer kurzen Vorstellungsrunde anfangen. Herr Dr. Neckermann sagt dann ein paar Worte mehr zu dem Produkt. – Kurz zu mir. Ich heiße Michael Lorenz und bin Head of Market Access bei Pierre Fabre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Genovese.

Herr Dr. Genovese (Pierre Fabre Pharma): Zu meiner Person: Luca Genovese, Market-Access-Manager in der D-A-CH-Region und verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Ich bin Christian Rosé; ich leite bei Pierre Fabre die medizinische Abteilung und bin für die medizinisch-wissenschaftlichen Punkte zuständig.

Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Kai Neckermann; ich bin Business Unit Director Oncology der D-A-CH-Region. Ich werde nun mit der Einleitung beginnen.

Herr Vorsitzender, wie schon erwähnt, geht es heute um den BRAF-Inhibitor Encorafenib, der in Kombination mit dem EGFR-Inhibitor Cetuximab bei BRAF-mutierten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zugelassen ist. Meine Einleitung umfasst drei Themenschwerpunkte. Ich werde zum einen die Wirksamkeitsdaten aus der Zulassungsstudie BEACON zusammenfassen, dann unsere Analyse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie präsentieren und am Ende unsere Ableitung zum daraus resultierenden Zusatznutzen vorstellen.

BRAF-mutierte Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom sind eine prognostisch extrem ungünstige Population mit einem medianen Überleben in der Zweitlinie von drei bis sechs Monaten. In der Zulassungsstudie, der sogenannten BEACON-Studie, erhielten BRAF-mutierte Patienten die Zweifachkombination aus Encorafenib und Cetuximab, verglichen mit dem Standardarm aus Cetuximab, kombiniert mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie oder der Chemotherapiekombination aus Folinsäure, 5-FU und Irinotecan. Dabei konnte die Zweifachkombination einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in allen patientenrelevanten Endpunkten – der Mortalität, der Morbidität, der Verringerung von Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität – erzielen. Unter anderem wurde ein Überlebensvorteil von mehr als drei Monaten erzielt.

Ich möchte hier aus Zeitgründen nicht mehr auf die einzelnen Ergebnisse eingehen. Es ist mir jedoch wichtig, zu erwähnen, dass es sich hierbei um die erste und einzige Phase-III-Studie für Patienten mit BRAF-mutiertem Kolorektalkarzinom handelt, ebenso um die erste und einzige chemotherapiefreie Kombination für diese spezielle Patientengruppe. Ich glaube, über die Bedeutung dieser Studie und deren Ergebnisse besteht zwischen Ihnen und uns Konsens.

Damit komme ich schon zum zweiten Thema, nämlich zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Analyse des G-BA stellt Cetuximab keine valide Option als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Diesen Punkt möchte ich gerne aufgreifen und in fünf Punkten zusammenfassen, warum aus unserer Sicht Cetuximab ein fester Bestandteil dieser zVT ist.

Da ist als Punkt 1 zunächst einmal der Zulassungsstatus. Wie schon eingangs in meiner Einleitung erwähnt, bedeutet eine BRAF-Mutation für Patienten eine extrem ungünstige Prognose. Es gab vor der BEACON-Studie keine einzige Phase-III-Studie und sehr wenige randomisiert kontrollierte Studien, weder in der Erstlinie noch gar für Folgelinien. Jede gewählte Behandlungsoption war gleich schlecht und fußte meist nur auf Subgruppenanalysen mit sehr kleiner Fallzahl. Cetuximab ist wie alle anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien für das metastasierte Kolorektalkarzinom zur Therapie von BRAF-mutierten Patienten zugelassen und entspricht damit formal den Kriterien des G-BA als Option der zVT.

Punkt zwei sind die aktuellen Studien. Aufwendige Literatursuchen und Studienvergleiche führten uns zusätzlich zu der Erkenntnis, dass eine Anti-EGFR-Therapie nicht besser, aber auch nicht schlechter ist als zum Beispiel eine Anti-VEGF-Therapie. Nochmals: Alle Ergebnisse sind aus kleinen, nicht belastbaren Fallzahlen abgeleitet. Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie untersucht mit der sogenannten FIRE-4.5-Studie aktuell genau diese

Fragestellung. Sie verwendet in einer randomisierten Phase-II-Studie damit also auch in einem der beiden Studienarme einen EGFR-Inhibitor als Therapieoption.

Punkt drei sind die Leitlinien. Eine umfassende Suche in verschiedenen Leitlinien ergibt ebenso keinen expliziten Ausschluss von Cetuximab bei BRAF-mutierten Patienten. Vor der BEACON-Studie gab es überhaupt keine konkreten Empfehlungen, wie BRAF-Patienten nach der Erstlinie behandelt werden sollten.

Punkt vier ist die aktuelle Versorgungsrealität: Wie wurden Patienten mit BRAF-Mutation bisher behandelt? In drei Dokumentationsstudien zur Versorgungsrealität behandelten Ärzte in Deutschland regelhaft etwa jeden fünften BRAF-Patienten in der Zweitlinie mit einem EGFR-Inhibitor, also Cetuximab oder Panitumumab, also eine doch relevante Größenordnung für diese Patientenpopulation.

Schließlich komme ich zu meinem fünften und letzten Punkt, dem Studiendesign. Die Arzneimittelkommission der europäischen Zulassungsbehörde hat explizit die in der BEACON-Studie gewählten Therapieoptionen vor Studienbeginn gefordert, also auch den Einsatz von Cetuximab im Standardarm. In der Zwischenzeit hat sich die Datenlage zur Behandlung von BRAF-mutierten Patienten nicht wesentlich geändert. – Sehr geehrte Damen und Herren, egal von welcher Seite wir es betrachten, wir kommen immer zu dem gleichen Ergebnis, dass Cetuximab in dieser Situation eine genauso valide Behandlungsalternative ist wie die bisher vom G-BA definierten Optionen.

Ich fasse zusammen: Die Kombination aus Encorafenib und Cetuximab bei BRAF-mutierten Kolorektalkarzinompatienten ist die erste und einzige Therapieoption mit evidenzbasierter und belastbarer Datenlage. Sie stellt aus unserer Sicht einen großen Fortschritt für diese prognostisch schlechte Patientengruppe dar. Wir sind fest davon überzeugt, dass wir in dieser Studie mit dem Standardarm eine richtige zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt haben, und konnten dies durch sehr viele Quellen belegen. Wir leiten in der Gesamtschau daher einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Wir danken Ihnen, dass wir unsere Analyse nochmals darlegen durften, und stehen für weitere Diskussionen und Fragen sehr gerne zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Neckermann. – Damit ist die erste Frage eigentlich präjudiziert. Die Fachgesellschaften haben in ihrer gemeinsamen Stellungnahme sinngemäß ausgeführt, dass die von uns definierte zweckmäßige Vergleichstherapie den aktuellen Stand der Versorgung nicht vollständig abbilde; damit sind wir bei dem entscheidenden Punkt. Sie führen aus, dass patientenindividuelle Therapie auch Anti-EGFR-Antikörper enthalten könnte, es allerdings noch keine absolute Leitliniendefinition gebe. Sie führen aber aus, dass für den Ansatz von EGFR-Inhibitoren, zum Beispiel von Cetuximab, weder Wirksamkeit noch Unwirksamkeit in dieser Therapiesituation belegt seien, und führen des Weiteren aus, dass sie den Einsatz im Kontrollarm eher als eine Übertherapie als eine Untertherapie ansähen, und kommen dann im Ergebnis zu der Aussage, man hätte eigentlich auch die EGFR-Inhibitoren hier in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufnehmen müssen.

Um das einfach noch einmal abzufragen: Stellt aus Ihrer Sicht die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren eine Standardtherapie dar? Das beantwortet sich eigentlich selbst aus Ihrer Stellungnahme, dass es nicht *die* Standardtherapie, aber eine Therapieoption ist. Stellt es die

Standardtherapie für Patienten mit BRAF-mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom nach systemischer Vortherapie dar? Worin sehen Sie die Vorteile gegenüber einer Monotherapie?

Das müsste jetzt noch einmal ein bisschen verdichtet werden, denn in Ihrer Stellungnahme geht es so ein bisschen hin und her, und Herr Neckermann hat es gerade auch gesagt: Es gibt keine validen Studiendaten, aber Realität und Praxis unterscheiden sich ja manchmal von dem, was wissenschaftlich belegt ist. Das ist eigentlich die spannende Frage hier in diesem ganzen Verfahren. Außerdem ist noch die entscheidende Frage: Können wir die Daten jetzt angucken, oder können wir sie nicht angucken? – Wer kann von den Fachgesellschaften dazu etwas sagen, wer möchte beginnen? – Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das gemeinsam mit den Gastroenterologen gemacht, also der DGVS und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ich hole in der Rückschau ein ganz klein bisschen aus.

Es geht hier am Anfang erst einmal um die Frage: Kann man alle Patienten mit einer BRAF-Mutation gleich behandeln? Wir haben ja ganz ähnliche Diskussionen, die wir jetzt schon ein paarmal geführt haben, unter anderem bei den NTRK-Inhibitoren, und natürlich geht es auch darum: Was kommt aus den Basket-Studien heraus? BRAF-Mutationen haben bisher als Ergebnis, dass es eine tumortypische Veränderung ist und auch die Zielstruktur zwar immer dieselbe ist, aber die Auswirkungen in verschiedenen Tumoren unterschiedlich sind. Die allererste Indikation, die Sie hier diskutiert haben, war das Melanom: Da betrug die Ansprechrate etwa 50 Prozent, und mit MEK-Inhibition sind wir auf 70 Prozent gekommen. Das ist ein gutes Ergebnis.

In meinem kleinen Spezialgebiet, bei der Haarzelleukämie, sprechen 95 Prozent der Patienten langfristig auf einen BRAF-Inhibitor alleine an. Beim kolorektalen Karzinom war das bisher frustrierend. Die Ansprechraten auf einen reinen BRAF-Inhibitor sind nicht gut, und dann hat sich in vitro herausgestellt: Einer der Resistenzmechanismen gegenüber BRAF ist, dass der EGFR-Rezeptor hochreguliert wird. Nur gibt es das natürlich nicht bei der Haarzelleukämie, weil er nicht relevant ist, aber das ist ein Spezifikum des kolorektalen Karzinoms. Deswegen war es ganz konsequent – es ist auch schon über fünf Jahre her –, zu überlegen: Wenn man einen BRAF-Inhibitor einsetzt, dann macht es viel Sinn, den Resistenzmechanismen gleichzeitig zu blocken, und das geschieht eben mit dem Anti-EGFR-Antikörper.

Ich möchte noch einmal deutlich sagen, dass dies so ist, weil wir in den nächsten sechs bis zwölf Monaten wieder über Basket-Studien diskutieren. Hier ist erst einmal ein Beispiel, das deutlich macht: Wir müssen eine bestimmte Mutation organspezifisch angucken, also tumortypisch angucken, und dann ist es hier aufgrund der In-vitro-Daten konsequent, einen Anti-EGFR-Antikörper hinzuzufügen.

Wenn Sie sich die Studiendaten hier von BEACON angucken, so sind die Remissionsraten in der Zweitlinie frustrierend für die Chemotherapie. Wir liegen hier in allen statistischen Werten irgendwo zwischen 0 bis 5 Prozent. Wir hatten aus dem neuen ESMO-Kongress noch einmal eine Überlebenskurve dazugelegt, die Herr Stintzing zur Verfügung gestellt hatte, die zeigt,

dass die Prognosedaten sowohl beim progressionsfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben für BRAF-mutierte Patienten im kolorektalen Karzinom schlecht sind. – Das habe ich gesagt, um noch mal ganz kurz rückblickend einzuordnen, warum wir hier über einen BRAF-Inhibitor in einem anderen biologischen Kontext reden, als wir das bisher getan haben, auch ganz anders, als wir das beim Lungenkarzinom oder beim Melanom diskutiert haben.

Die Frage, die Sie stellen, ist natürlich die große Frage, die wir uns überlegt haben: Was können wir mit den Daten überhaupt anfangen? Erst einmal haben wir eine positive Voreingenommenheit für die Daten, weil wir hier Remissionsdaten haben, die nicht bei 0 und 5 Prozent sind, sondern deutlich höher liegen. Damit ist ein klinischer Gewinn verbunden, und es führt eben auch zu einer Verbesserung des PFS und des Overall Survival. Wir haben unter uns genau die Frage diskutiert, die Sie stellen: Ist ein Anti-EGFR-Antikörper eine angemessene Therapie, und wie wird sie eingesetzt, wenn das so ist?

Wenn Sie jetzt nach meiner etwas längeren Einleitung einverstanden sind, würde ich an dieser Stelle gerne an Herrn Folprecht und an Herrn Pox übergeben, die genau diese Fragen in unserer Diskussion auch beantwortet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Wörmann, für die Einleitung. – Dann die beiden Herren, egal wer beginnt.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Vielleicht ist das eine angemessene Therapie. Zunächst war es bis jetzt aus klinischer Sicht gar nicht unbedingt notwendig, BRAF zu bestimmen. Man weiß dann bei diesen Patienten, die eine BRAF-Mutation haben, dass sie eine schlechte Prognose haben; daraus ergibt sich für den Patienten aber per se noch kein echter Erkenntnisgewinn. Man hat dann gesagt: Wenn die Prognose so schlecht ist, dann starten wir doch mit einer möglichst intensiven Chemotherapie. Diese Empfehlung, die ja auch zitiert ist, beruht auf einer Subgruppenanalyse von einer Studie mit ungefähr 40 Patienten, die dann nicht einmal gleich verteilt waren, und die Studie war nicht stratifiziert.

Wir haben auch sonst zu den BRAF-mutierten Patienten jeweils nur Daten von Patienten in extrem kleinen Subgruppen. In den Studien zu metastasierten Kolonkarzinomen oder kolorektalen Karzinomen sind das um die 5 Prozent der Patienten. Das heißt, wenn eine der üblichen Studien zur Zweit-/Drittlinientherapie oder auch zur ersten Linie ausgewertet wurde, dann hat man, wenn die Studie alle Patienten eingeschlossen hatte, bei 600, 800 Patienten 30 oder 40 Patienten, die sich dann auf zwei verschiedene Kohorten verteilen. Damit kann man kaum vernünftig rechnen. Wenn es Studien waren, die später mit EGF-Rezeptor-Antikörpern durchgeführt wurden, die das als Einschlusskriterium hatten und bei denen man dann nur noch RAS-Wildtyp-Patienten eingeschlossen und die Hälfte der mutierten Patienten weggelassen hatte, dann war die Rate scheinbar doppelt so hoch, weil eine KRAS-Mutation sich mit der BRAF-Mutation ausschließt und man die dann anreichert. Es ergeben sich trotzdem, weil diese Studien dann kleiner waren, diese extrem kleinen Gruppen.

Es gab dann verschiedene Untersuchungen und Metaanalysen, bei denen die Frage war: Wirken EGF-Rezeptor-Antikörper bei BRAF-mutierten Patienten noch gerade so genauso gut oder gerade so eben etwas schlechter? Erkenntnistheoretisch ist das nicht besonders gut, aber so ist es eben. Es gab deswegen keine einhellige Meinung, ob diesen Patienten ein EGF-Rezeptor-Antikörper angeboten werden sollte oder nicht.

Die zwei größten Analysen zu der Wirksamkeit von Cetuximab plus Irinotecan bei BRAF-mutierten Patienten sind aus den zwei Studien, die darauf fokussiert haben; eine ist diejenige, die wir heute diskutieren, die BEACON-Studie, und die zweite Studie lief zu Vemurafenib plus Irinotecan plus Cetuximab versus auch dort Irinotecan/Cetuximab als Standardtherapie oder, wie es hier hieße, als Vergleichstherapie. In beiden waren die Daten enttäuschend, und die Studie mit Vemurafenib wurde so spät publiziert – sie waren fast zeitgleich oder überlappend –, dass da keine Chance bestand, die Daten oder die Gegenstudie anzupassen. Von daher gibt es da keine Einigkeit. Die Empfehlung zur Testung, die auch in der letzten S3-Leitlinie abgegeben wurde, erfolgte praktisch schon im Vorgriff auf die Daten aus den Studien zu BRAF-Inhibitoren, die erwartet wurden.

Wenn ich mir andererseits anschau, welche zweckmäßigen Vergleichstherapien sonst empfohlen wurden, muss man auch sie genauso infrage stellen. Zum einen wäre zur Irinotecan-Monotherapie vielleicht zuerst die Frage – das hätte man hier machen können –: Gibt es einen Anhaltspunkt, dass sich die Ansprechrate oder das Überleben verschlechtert, wenn man Cetuximab zu Irinotecan hinzugibt? Dazu gibt es relativ gute Daten. Bei Patienten, die eine KRAS-Mutation haben, bei denen man also weiß, dass der EGF-Rezeptor-Antikörper nicht wirkt, verschlechtert sich die Prognose, wenn man ihn zu einer FOLFOX-, also einer oxaliplatinhaltigen Therapie hinzugibt. Wenn man ihn wie hier zu einer irinotecanhaltigen Therapie dazugibt, also FOLFIRI – das ist in mehreren Studien untersucht worden –, dann gibt es überhaupt keine Prognoseverschlechterung. Die Patienten bekommen natürlich die zusätzliche Toxizität – das ist eine Hauttoxizität, also zu Deutsch, sie kriegen Pickel und ein bisschen trockene Haut –, aber man verschlechtert nicht das Gesamtüberleben oder die Ansprechrate, wenn man das dazugibt. Das sei nur gesagt, weil das Bedürfnis entstehen könnte, zu explorieren, was wäre, wenn man Irinotecan mono verwendet hätte.

Andere Sachen, die draufstehen, wie Trifluridi/Tipiracil, also TAS-102, haben extrem niedrige Ansprechraten; sie liegen bei 1 Prozent. Ich weiß nicht, ob das wirklich eine zweckmäßigere Therapie wäre. Ich würde sie definitiv nicht einsetzen. Ich sollte die Frage beantworten: Ist EGF-Rezeptor-Antikörper plus Irinotecan eine der Möglichkeiten? Ja. – Im Lichte dessen, dass man jetzt BRAF-Inhibitoren hätte, würde ich sagen: ganz klar Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Folprecht. – Jetzt noch ergänzend Herr Dr. Pox.

Herr Dr. Pox (DGVS): Herr Folprecht hat es eigentlich sehr gut formuliert, ganz klar zu sagen, dass diese Kombination, die mit Irinotecan und Cetuximab gewählt wurde, eine Möglichkeit ist und wir bisher einfach nicht wissen, wie hoch die Effektivität ist, es sicherlich aber keine schädigende Wirkung hat. Das ist legitim, und ich kenne auch keine Studie, aus der hervorgeht, dass man das nicht einsetzen dürfte. Die Leitlinie – da waren die Daten ja noch nicht da – äußert sich zu Recht auch noch nicht dazu, weil einfach die Daten bisher nicht ausreichend sind. Insofern, wenn Sie so wollen, widerspricht diese Vergleichstherapie nicht der Leitlinienempfehlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Pox. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Rosé. – Bitte.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Vielen Dank für die Übergabe des Wortes. – Ich wollte nur noch ergänzend Folgendes sagen: Wir haben uns eine von Herrn Neckermann vorhin auch erwähnte Datenauswertung aus Real-World-Evidenz angesehen. Das ist unter anderem auch das Tumorregister für das Kolorektalkarzinom, also ein unabhängiges Register. In diesem Register haben wir 46 Patienten identifiziert, auch eine kleine Fallzahl selbstverständlich, aber im Lichte dessen, was gerade mit den kleinen Subgruppen in der Zweit- und Drittlinie an Daten diskutiert wurde, sicherlich eine Fallzahl, die sich da sehr gut einsortiert. Diese 46 Patienten, bei denen überwiegend proaktiv und vor der Erstlinie die BRAF-Mutation untersucht und nachgewiesen wurde, erhielten in der Erstlinie zu 15 Prozent, in der Zweitlinie zu 15 Prozent und in der Drittlinie zu 11 Prozent eine EGFR-Inhibition. Über alle Linien hinweg waren es etwa 40 Prozent der Patienten, die diese Therapie bekamen.

Wir haben auch dort in dem Register, so explorativ das Ganze natürlich ist, uns auch die Efficacy angesehen. Diese Wirksamkeitsdaten liegen zwischen der EGF- und der VEGF-Therapie eigentlich ziemlich identisch mit Ansprechraten in der Erstlinie von 25 bis 30 Prozent, einem PFS von rund acht Monaten und im Gesamtüberleben bei 15 bis 20 Monaten in der Erstlinie. Das ist also sehr konsistent, und es gibt auch noch eine Metaanalyse von Karapetis, kürzlich veröffentlicht auf dem ESMO, wobei eben EGFR- gegenüber VEGF-Therapie eins zu eins mehr oder weniger identisch war. In dieser Metaanalyse lag die Hazard Ratio für das OS bei 1,02. Das wollte ich gern noch ergänzend einbringen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosé. – Ich schaue jetzt in die Runde. Fragen der Bänke, der Patientenvertretung? – IQWiG? – Frau Bickel, bitte; Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Also, wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gerade die Worte gewählt, das widerspreche nicht den Leitlinien. Aber was wir bestimmen, ist doch: Was ist der Therapiestandard? Vielleicht können Sie das noch einmal sagen. Ich habe jetzt mitgenommen, Irinotecan haben wir als einen Bestandteil der patientenindividuellen Therapie gewählt, und Sie sagen, wenn man Cetuximab hinzufügen würde, dann würde es das Ergebnis letztendlich nicht verfälschen. Trotzdem würde mich interessieren: Was ist denn jetzt in der Situation der Therapiestandard?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann fangen Sie an, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben bisher keinen eigenen definierten Therapiestandard, weil die Bestimmung der BRAF-Mutation bisher kein prädiktiver Marker ist. Es ist ein prognostischer Marker, weil man sieht, dass wir eine schlechte Prognose haben. Aber wir haben ja hier auch immer sehr intensiv diskutiert: Muss man das machen? – Nein, bisher musste man BRAF nicht bestimmen. Wir haben es nicht verlangt in einer Leitlinie, weil das zwar eine Prognose indiziert, eine ungünstige, aber für die darauffolgende Therapie nicht prädiktiv ist. Deswegen haben wir keine Standardtherapie definiert, weil es keine randomisierten Studien gab, und ich würde auch nicht anfangen, auf diesem Niveau etwas zu

tun. Dann haben wir tausend molekulare Marker, die wir bestimmen können. Dagegen haben wir uns eigentlich immer ausgesprochen. Diese Linie würde ich auch gerne weiter verfolgen.

Das heißt, die Frage ist: Was setzen wir ein, wenn wir keine obligate BRAF-Bestimmung haben? – Das, was zugelassen ist. Und das ist das, was Sie hier gerade gehört haben. Zugelassen sind eine ganze Reihe von Präparaten. Dazu gehören die Präparate von der Chemotherapie, die in der Erstlinientherapie nicht eingesetzt wurden. Wenn Irinotecan dort offen ist, dann ist das eine gute Zweitlinientherapie. Aber die Antikörper sind beide für diese Gruppe von Patienten zugelassen; also werden auch die Antikörper offensichtlich eingesetzt. Das sieht die Realität so vor, und das entspricht den Zulassungen. Auf der einen Seite ist es also ein bisschen frustrierend – das tut mir leid für Sie –, aber auf der anderen Seite ist es ganz konsequent, dass wir das nicht tun, weil wir uns wirklich danach richten, ob der Marker prädiktiv ist. In einem solchen Fall sagen wir, das muss bestimmt werden, und dann wird auch eine Standardtherapie definiert. Bisher ist es im gesamten Pool der nicht molekular definierten kolorektalen Karzinome; dann ist für uns erlaubt, was zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Dr. Pox, Sie hatten sich eben noch bewegt, als Herr Wörmann sprach.

Herr Dr. Pox (DGVS): Vielen Dank. – Ich verstehe, dass Sie gern eine eindeutige Antwort hätten; aber die können wir Ihnen einfach nicht geben, wie Herr Wörmann eben ausgeführt hat. Man hat dieses Sammelsurium, und man wird sich danach richten: Was war in der Erstlinientherapie? Wie hat der Patient das vertragen? Und da würde man, wie Herr Wörmann es auch sagt, das einsetzen, was erlaubt ist. Das kann man nicht so ohne Weiteres sagen, weil die Daten einfach nicht da sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pox. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Aber jetzt die Frage: Ändert sich das denn jetzt mit der neuen Zulassung dieser Kombination mit Encorafenib und Cetuximab, dass man den BRAF-Status bestimmt – zwei Hände gehen gleich in die Höhe –, sodass man dann zielgerichtet eine Therapie ansetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die logische Sekunde schneller war Herr Folprecht, und dann kommt Herr Pox. – Herr Folprecht, bitte.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ja, eindeutig. Was mit dieser Studie gezeigt wurde, ist, dass die Therapie mit dem BRAF-Inhibitor die sehr viel bessere Therapie ist. Wie gesagt, das, was man in der Leitlinie gemacht hat, geschah im Vorgriff auf die jetzt zu erwartenden Daten, dass man gesagt hat, man möchte BRAF bestimmen, um nachher diese Therapien einsetzen zu können. Das ist das, was wir seit jetzt einem halben Jahr ja auch praktisch machen, wer Zugriff auf die Substanzen im Rahmen von Studien hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Folprecht. – Herr Dr. Pox und dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Pox (DGVS): Das ist ja das Attraktive an diesen Substanzen, so muss man sagen, dass sie tatsächlich einen Gewinn bringen. Ich kann es Ihnen so sagen: Das ist das, was jetzt eingesetzt werden wird. Das wird die neue Zweitlinientherapie werden. Das zeigen die

Studien, und das ist für uns alle etwas, was für die Patienten ein Gewinn werden wird. Also, das wird der neue Standard werden. Die Leitlinie wird demnächst aktualisiert werden. Dem kann ich natürlich nicht vorgreifen; aber die Daten sind so, dass dort sicherlich eine Empfehlung so abgegeben werden wird. Das ist eine Bereicherung für uns Onkologen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pox. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Kurzantwort auf Frau Bickels Frage, ob es Standard wird, ist Ja. In der ESMO-Skala, die für uns sehr relevant geworden ist, kriegt es eine Vier; das Höchste wäre eine Fünf, das Niedrigste ist eine Eins: Es wird hoch und positiv bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. – Darf ich noch eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Bickel: Sie hatten eben ausgeführt, dass jetzt bei dem BRAF-positiven Kolorektalkarzinom der EGFR-Rezeptor hochreguliert werde und dass dies ein Resistenzmechanismus sei. Das hat jetzt etwas damit zu tun, weil es sowieso BRAF-mutiert ist. Insofern wäre es doch eigentlich nur folgerichtig, dann auch eine Anti-EGFR-Substanz einzusetzen, also dass man noch das Cetuximab hinzufügt, jetzt auch bei dem Irinotecan. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich antworten darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie können antworten, dann Herr Folprecht. – Nein, jetzt sind Sie dran, dann kommt Herr Folprecht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der EGFR-Rezeptor wird durch die BRAF-Inhibition hochreguliert, nicht per se, sondern die Inhibition in vitro reguliert den Rezeptor hoch. Das ist eine Folge der Therapie.

Frau Bickel: Okay, dann habe ich das falsch verstanden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Folprecht? Okay, was Herr Wörmann sagt? – Okay. – Weitere Fragen? – Frau Groß.

Frau Groß: Sie haben gesagt, Sie könnten nicht klar sagen, wie die Standardtherapie für die Patienten mit BRAF-Mutation in der zweiten Linie wäre. Wir sprechen ja hier über die zVT. Da stellt sich aber vielleicht dann noch folgende Frage, die sich an die Fachgesellschaften richtet: Gibt es einen Kreis von Patienten, denen man nach bisherigem Stand in dieser Therapielinie keinen Anti-EGFR-Wirkstoff gegeben hätte? Gibt es da Kriterien, hätte man sagen können, es gibt Patienten, denen man diese Wirkstoffe nicht geben würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also anders herum, negative Ausschlusskriterien. Jetzt eben haben wir gesagt: Man kann nicht eindeutig sagen, wer es bekommt. Jetzt ist hier die Frage: Gibt es eine negative Abgrenzung? – Herr Dr. Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Also, die EGF-Rezeptor-Antikörper sind bei den Patienten zugelassen, die ein RAS-Wildtyp haben. Innerhalb dieser Gruppe, also von allen Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, hat ungefähr die Hälfte der Patienten eine RAS-Mutation, ein KRAS oder NRAS. Sie würden sowieso keinen EGF-Rezeptor-Antikörper bekommen. In der übrigen Hälfte haben 10 Prozent – das sind ungefähr 5 Prozent der Gesamtgruppe – eine BRAF-Mutation. Das ist ein Teil der Patienten, die einen KRAS- oder NRAS-Wildtyp haben. Diese Patienten waren deswegen in all den Studien, die Cetuximab und Panitumumab untersucht haben, also die zwei zugelassenen EGF-Rezeptor-Antikörper, enthalten, auch in den Betrachtungen zum RAS-Wildtyp.

Jetzt kann man sich überlegen: In der Signalkaskade ist hier oben in der Zellmembran der EGF-Rezeptor. Dann geht das ein paar Schritte weiter, dann wird KRAS praktisch angeschaltet, und noch einen Schritt weiter wird BRAF angeschaltet. Man hat jetzt immer gesagt: Wenn hier bei KRAS der Schalter schon an ist, dann brauche ich von hier oben keinen Input mehr. Bei dem BRAF hat man gedacht, das sei auch alles super und das sei genauso einfach, hatte dann die BRAF-Inhibitoren draufgegeben und hat gesehen: Das Ganze funktioniert nicht, und es ist doch komplizierter. Man muss hier oben den Schalter doch auch ausmachen, diesen EGF-Rezeptor, weil es noch andere Signalwege gibt, über die es auch gehen kann. Das hat es so kompliziert gemacht.

So, jetzt gibt es aber diese Studien. Man hat ganz oft auch in der Zweitlinienstudie trotzdem noch alle Patienten untersucht und sich dann im Nachhinein nur noch auf die RAS-Wildtyppatienten fokussiert, etwas nachbestimmt und nachher die Zulassung auf sie eingegrenzt. Diese Gruppe der BRAF-Mutierten ist jeweils so klein gewesen, dass man dazu keine vernünftigen Aussagen mehr treffen konnte, oder man hat es probiert; aber das ist dann hart an dem, was man Kaffeesatzleserei oder so etwas nennt. Deswegen gibt es in dieser Hinsicht keine vernünftige Entscheidung.

Sonst gilt das Übliche. Also, wenn jemand einen sehr schlechten Allgemeinzustand hat oder so etwas, dann gibt man ihm eben keinen EGF-Rezeptor-Antikörper. Was würde jetzt passieren, wenn Sie das zulassen? Für die zweite Linie habe ich zum Beispiel einen EGF-Rezeptor-Antikörper, die Option BRAF und Cetuximab. Ich gebe natürlich in der ersten Linie eher kein Cetuximab, sondern gebe dem Patienten dann eine Therapie, die am ehesten Bevacizumab plus Chemotherapie ist. Das ist dann im Übrigen preiswerter als Antikörper, als das Cetuximab, falls Sie jetzt über Kostendiskussionen nachdenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Folprecht. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich schaue mal. – Niemand mehr, nein, keine Wortmeldungen mehr. – Möchten die Kliniker noch irgendetwas zu Protokoll geben? – Ich fand das eben toll, Herr Folprecht, so mit oben, zweite Stelle. Wir haben jetzt gerade gesagt: Ja, so versteht man es. Also, das war wirklich ernst gemeint; super. – Keine Wortmeldungen mehr? – Nein.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und anschließend würden wir die Anhörung beenden. Wer macht das für den pU? – Ja, bitte schön, Herr Dr. Genovese.

Herr Dr. Genovese (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrtes Auditorium! Zunächst einmal vielen Dank für die rege Beteiligung an der sehr interessanten und konstruktiven Diskussion explizit über den Einsatz von Anti-EGFR-Substanzen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Kommen wir zunächst zurück zum Patienten. Charakterisiert ist das Patientenkollektiv mit der BRAF-V600E-Mutation durch eine sehr schlechte Prognose. Diese ist gekennzeichnet durch ein begrenztes Gesamtüberleben in der Erstlinie von zwölf Monaten und lediglich drei bis sechs Monaten in der Zweitlinie. Darüber hinaus ist derzeit, wie wir heute auch gehört haben, keine gegen diese Mutation zielgerichtete Therapie zugelassen. Die Therapie von Encorafenib plus Cetuximab ist die erste Therapie, die in einer breit angelegten Phase-III-Studie einen patientenrelevanten Nutzen darstellt.

Derzeit ist eine Vielzahl von konventionellen Therapien im vorliegenden Indikationsgebiet zugelassen, unter anderem die Anti-EGFR-Therapie. Aussagen zu deren Wirksamkeit sind, wenn überhaupt, auf kleine Fallzahlen mit sehr begrenzter Aussagekraft zurückzuführen. Die bisher festgelegten Therapieoptionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichen insgesamt einem unvollendeten Puzzle. Das Puzzlestück in Form der Anti-EGFR-Therapien ist aktuell nicht enthalten und fehlt unserer Ansicht nach zur Komplettierung des Gesamtbildes.

Die Anti-EGFR-Therapien sind anerkannter Bestandteil des Therapiealltags, was auch durch ihre Zulassung belegt wird. Die Aussage wird durch derzeit laufende medizinische Studien sowie Daten aus der Versorgung und aus der heutigen Diskussion und die Aussagen der Kliniker gestützt. Ob nun die Anti-EGFR-Therapien im Rahmen der Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden, obliegt allein der Evaluation des Unterausschusses des G-BA. Die derzeit vorliegende Evaluierung des IQWiG ist rein der Methodik geschuldet. Wir sehen aktuell in allen Endpunkten deutliche Effekte in einem erheblichen und beträchtlichen Ausmaß.

Doch viel wichtiger ist an diesem Punkt die Frage: Was bedeutet dies explizit für den Patienten? – Im Vordergrund steht ein längeres Gesamtüberleben. Dies geht mit einer verbesserten Verträglichkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einher. Von der Therapie mit Encorafenib plus Cetuximab profitiert der Patient in einem erheblichen Ausmaß. Dies deckt sich, wie auch heute wieder gehört, mit den Rückmeldungen der Anwender. Eine Abwertung der Therapie, die rein auf diesen methodischen Aspekten bzw. einer technischen Analyse beruht, wird diesen therapeutischem Fortschritt aus unserer Sicht nicht gerecht.

Ich bin mir sicher, dass Sie die geschilderten Aspekte in der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz entsprechend ihrer Ausbreitung würdigen werden. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Genovese, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die zum einen die Geduld hatten, zu warten, und zum anderen jetzt hier im Wesentlichen die Diskussion zur zVT geführt haben. Aber von dieser Diskussion zur zVT hängt ja ab, wie man mit den Daten umgeht, bezogen auf den Patienten.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das bei unserer Nutzenbewertung zu berücksichtigen haben. Damit schließe ich diese Anhörung und schließe ich die heutige Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Tag noch! Es ist dunkel draußen, und Gott sei Dank haben wir noch keine Ausgangssperre; sonst dürften wir gar nicht mehr heimfahren oder sonst noch irgendetwas machen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:23 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2019-B-219
Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab**

Stand: November 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab

[zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach systemtischer Vortherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">- Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. Februar 2017- Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 1. September 2016- Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 17. März 2016- Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Encorafenib L01XE46 Braftovi®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Encorafenib plus Binimetinib in Kombination mit Cetuximab ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systematische Vortherapie erhalten haben.
Binimetinib L01XE41 Mektovi®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Encorafenib plus Binimetinib in Kombination mit Cetuximab ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systematische Vortherapie erhalten haben.
Cetuximab L01XC06 Erbix®	Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, - als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, - als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.
Capecitabin L01BC06 Xeloda®	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).
5-Fluorouracil L01BC02 Benda-5 FU	- Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom
Oxaliplatin L01XA03 Oxaliplatin-GRY®	Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms
Calciumfolinat V03AF03 Calciumfolinat-	Calciumfolinat ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

GRY®	- bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
Irinotecan L01XX19 Irinotecan Fresenius	Irinotecan ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom: - In Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie einer fortgeschrittenen Erkrankung, - Als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben.
Bevacizumab L01X C07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.
Aflibercept L01XX44 ZALTRAP®	ZALTRAP in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.
Regorafenib L01XE21 Stivarga® ¹	Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: - metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie (siehe Abschnitt 5.1).
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.
Trifluridin/ Tipiracil L01BC59 Lonsurf®	Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.
Panitumumab L01XC08	Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal

¹ Marktrücknahme in Deutschland

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vectibix®	cancer) mit <i>RAS</i> -Wildtyp <ul style="list-style-type: none">- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.- in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).- als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-219 (Encorafenib/ Binimetinib/ Cetuximab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews.....	21
3.4 Leitlinien.....	45
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	78
Referenzen	80
Anhang 1	83

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
CTC	Chemotherapie
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EGFR MAB	EGFR monoclonal antibodies
EGFR TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitors
FOLFOX	Fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IRI	Irinotecan
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LoE	Level of Evidence
LV	Leucovorin
mCRC/KRK	Metastasiertes Kolorektales-Karzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	overall response rate
OS	overall Survival (dt. Gesamtüberleben)
PFS	progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SAE	severe adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRIP Turn Research into Practice Database
TTP time to progression
WHO World Health Organization

1 Indikation

Indikation der Synopse: zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach systemischer Vortherapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Kolorektalkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.03.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1618 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 29 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2013 [9].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Aflibercept**

Anwendungsgebiet

Zaltrap® in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/ 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt sind, ist die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [10].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet)**

Anwendungsgebiet

„Ramucirumab (Cyramza®) ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“

Vergleichstherapie

Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [11].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Regorafenib**

Anwendungsgebiet

Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-basierte Therapie, und, sofern ein kras-Wildtyp vorliegt, eine Anti-EGFR-basierte Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen, ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [12].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Trifluridin/Tipiracil**

Anwendungsgebiet

Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

Vergleichstherapie

Best Supportive Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Chan DLH et al., 2017 [6].

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer.

Fragestellung

To determine the efficacy, safety profile, and potential harms of **EGFR inhibitors** in the treatment of people with metastatic colorectal cancer when given alone, in combination with chemotherapy, or with other biological agents.

Methodik

Population:

- People with a histological diagnosis of colorectal carcinoma and confirmed evidence of unresectable, metastatic disease.

Intervention/ Komperator:

- EGFR MAb
 - first-line treatment with chemotherapy and an EGFR inhibitor compared to chemotherapy alone;
 - second-line treatment with chemotherapy and an EGFR inhibitor compared to chemotherapy alone;
 - third-line treatment (> 2 prior chemotherapy regimens) with an EGFR inhibitor alone compared to best supportive care.
- EGFR TKI
 - treatment with chemotherapy and EGFR TKI compared to chemotherapy alone;
 - treatment with EGFR TKI compared to best supportive care.

Different EGFR inhibitor regimens

- treatment with one EGFR inhibitor compared to treatment with another EGFR inhibitor;
- treatment with one regimen of an EGFR inhibitor compared to treatment with another regimen of the same EGFR inhibitor.
- EGFR inhibitors in combination with chemotherapy and anti-angiogenic agents
 - treatment with chemotherapy and anti-angiogenic agent compared to chemotherapy and EGFR inhibitor;
 - treatment with chemotherapy and anti-angiogenic agent compared to treatment with chemotherapy, antiangiogenic agent, and EGFR inhibitor.

Endpunkte:

- PFS, OS, Response, AE, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- September 2016
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (the Cochrane Library, Issue 9, 2016)

- Ovid MEDLINE (from 1950)
- Ovid Embase (from 1974)
- Hand-searches for meeting proceedings of major conferences (European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), and ASCO GI) from 2012 to March 2016 on 14-15 January 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 Studien (N=15.025 Patienten)
- In total, 7948 participants were enrolled and KRAS status was assessable in 6969 participants: 4402 were KRAS exon 2 WT and 2567 were KRAS exon 2 mutant (MT).

Charakteristika der Population:

1. Twelve studies examined the effect of adding EGFR MAb to either chemotherapy (10 studies) or best supportive care (2 studies) on progression-free survival (PFS) in the KRAS exon 2 wild-type (WT) setting. Ten studies compared the combination of EGFR MAb and chemotherapy (8 with cetuximab, 2 with panitumumab) to the same chemotherapy alone with KRAS status available. (*Adams COIN 2011; Bokemeyer OPUS 2009; Ciardiello CAPRI-GOIM 2016; Douillard PRIME 2010; Passardi ITACA 2015; Peeters 2010; Seymour PICCOLO 2013; Tveit NORDIC VII 2012; Van Cutsem CRYSTAL 2009; Ye 2013*). **Two studies (one with cetuximab and one with panitumumab) examined the effect of EGFR MAb as monotherapy (Amado 2008; Karapetis CO17 2008 – 3. Therapielinie).** In total, 7948 participants were enrolled and KRAS status was assessable in 6969 participants: 4402 were KRAS exon 2 WT and 2567 were KRAS exon 2 mutant (MT).
2. Three studies examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy in the KRAS unselected setting; this involved 1483 KRAS unselected participants (*Borner 2008; Polikoff EXPLORE 2005; Sobrero EPIC 2008*).
3. One study involving 42 participants solely examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy in the KRAS mutant setting (*Siena 2013*); we considered this trial in combination with the KRAS mutant cohorts of the studies in 1).
4. Four studies examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy on progression-free survival compared to adding another (non-EGFR) biological agent to chemotherapy in 2189 KRAS exon 2 WT participants. All trials used bevacizumab as the second biological agent, which permitted its use as the comparator. All four trials compared the combination of chemotherapy with EGFR MAb to the combination of the same chemotherapy with bevacizumab. The chemotherapy backbone was an investigator's choice of mFOLFOX6 or FOLFIRI in Venook CALGB 80405 2014; FOLFIRI in Hecht SPIRITT 2015; mFOLFOX6 in Schwartzberg PEAK 2014; and FOLFIRI in Heinemann FIRE-3 2014. (these, as well as subsequent chemotherapy regimens, are briefly explained in Appendix 6).
5. Six studies examined the effect of using one EGFR inhibitor (whether MAb or TKI) compared to another EGFR inhibitor in 1708 participants. Imgatuzumab (GA201) was compared to cetuximab in KRAS exon 2 WT participants, with FOLFIRI being the chemotherapy backbone (Bridgewater GAIN-C 2015). Afatinib was compared to cetuximab in KRAS exon 2 WT

participants in the second trial, both of which were given as monotherapy (Hickish 2014). Brodowicz 2013 compared two different regimens of cetuximab in combination with first-line FOLFOX chemotherapy. Ma 2013 compared the combination of continuous erlotinib and CAPOX chemotherapy to intermittent erlotinib with CAPOX therapy. Price ASPECCT 2014 compared cetuximab and panitumumab as monotherapies. Finally, Wasan COIN-B 2014 compared a strategy of intermittent mFOLFOX6 with cetuximab (with mFOLFOX6 with cetuximab ceased after 12 weeks, and assuming stable disease or better with initial treatment, re-introduction of the same treatment on progression) with the same strategy of intermittent mFOLFOX6 with cetuximab, but with maintenance cetuximab in between these treatments.

6. Two studies examined the effect of adding EGFR TKI to chemotherapy on progression-free survival in the KRAS unselected setting in 195 participants. Santoro 2008 investigated gefitinib with initiation of FOLFIRI chemotherapy, which was continued until progression. Vincent 2011 studied erlotinib plus capecitabine in people unsuitable for usual first-line combination chemotherapy.

7. Six studies examined the effect of adding EGFR inhibitor (whether MAb or TKI) to a combination of chemotherapy and anti-angiogenic agent on progression-free survival compared to chemotherapy and anti-angiogenic agent only in 1571 participants. (Hagman ACT2 2014; Hecht PACCE 2009; Johnsson Nordic ACT 2013; Passardi ITACA 2015; Tol CAIRO2 2008; Tournigand DREAM 2015). Two studies investigated EGFR TKI (erlotinib in Hagman ACT2 2014 and gefitinib in Tournigand DREAM 2015) added to bevacizumab in the maintenance setting commenced after stable disease or better with bevacizumab-containing induction chemotherapy. The other three studies investigated EGFR MAb (panitumumab in Hecht PACCE 2009 and cetuximab in Passardi ITACA 2015 and Tol CAIRO2 2008) commenced at the start of first-line chemotherapy together with bevacizumab in both arms. We note that Passardi ITACA 2015 was also mentioned in section 1) above.

Qualität der Studien:

The evidence we identified was generally of moderate to high quality. Our main reason for not judging the evidence for all outcomes as high quality was that in some studies the treating doctors assessed their patients' scans for tumour shrinkage or growth, and their knowledge of what treatment the patient received resulted in a higher risk of bias. Another reason for our judging of the evidence as lower quality was that there were differences between the studies grouped in the meta-analyses calculations (heterogeneity).

Studienergebnisse:

Hinweis: berichtet werden ausschließlich die Ergebnisse ab 2. Therapielinie

The addition of EGFR MAb to standard therapy in KRAS exon 2WT populations

- PFS
 - Pooled analysis of second-line trials in KRAS exon 2 WT populations (4 RCTs, 1258 participants) showed that adding EGFR MAb to chemotherapy reduced the risk of disease progression by 24% (HR 0.76, 95% CI 0.67 to 0.86; P < 0.001)
 - Pooled analysis of third-line trials in KRAS exon 2 WT populations (2 RCTs, 473 participants) showed that compared to placebo, EGFR MAb reduced the risk of disease progression by 57% (HR 0.43, 95% CI 0.35 to 0.54; P < 0.001)
- OS

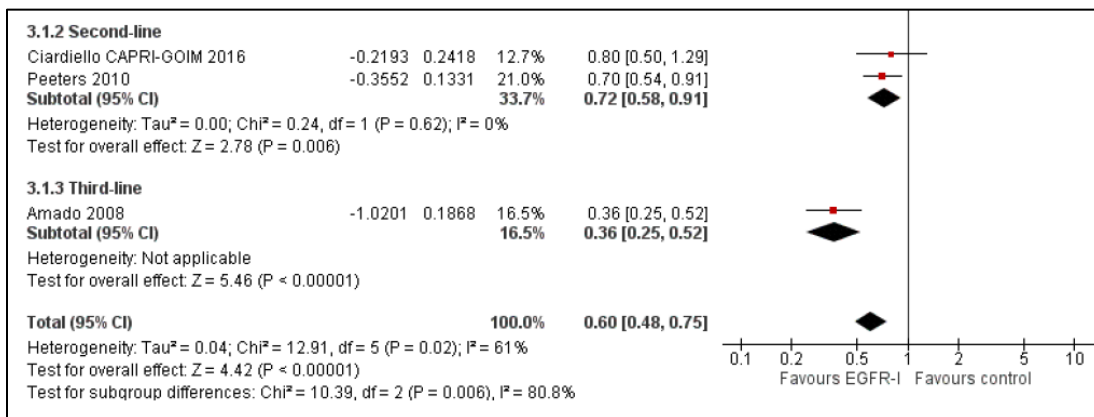
- Pooled analysis of second-line trials (4 RCTs, 1258 participants) in KRAS exon 2 WT populations showed that adding EGFRMAb to second-line chemotherapy did not significantly decrease the risk of death (HR 0.93, 95% CI 0.82 to 1.05; P = 0.25; Analysis 1.2.2). No important heterogeneity was present (Chi² = 2.36, df = 3, P = 0.50, I² = 0%).
- Pooled analysis of third-line trials (2 RCTs, 473 participants) in KRAS exon 2 WT populations showed that compared to placebo, EGFR MAb did not significantly decrease the risk of death (HR 0.79, 95% CI 0.50 to 1.24; P = 0.31). Substantial statistical heterogeneity was present (Chi² = 4.35, df = 1, P = 0.04, I² = 77%), likely attributable to the differential cross-over in the two included studies.
- **Tumour response rate**
 - Pooled analysis of second-line trials (4 RCTs, 1243 participants) in KRAS exon 2 WT populations showed that adding EGFRMAb to second-line chemotherapy increased the rate of response by 21.8% from 11.3% (70/618) to 33.1% (206/625) (OR 3.60, 95% CI 2.45 to 5.30; P < 0.001), with no important heterogeneity (Chi² = 4.18, df = 3, P = 0.24, I² = 28%).
 - Pooled analysis of third-line trials (2 RCTs, 457 participants) in KRAS exon 2 WT populations showed that using EGFR MAb compared to placebo increased the rate of response from 0% (0/216) to 14.9% (36/241) (OR 38.44, 95% CI 5.22 to 282.91; P = 0.0003). No important heterogeneity was present (Chi² = 0.01, df = 1, P = 0.91, I² = 0%).

EGFR MAb in KRAS exon 2 mutant participants

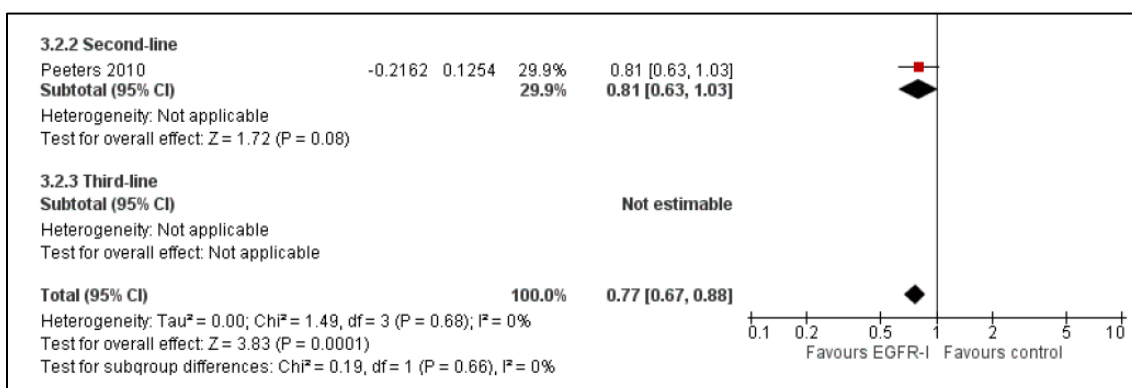
- **PFS**
 - The only second-line trial reporting PFS outcomes in KRAS exon 2 MT populations was Peeters 2010 (1 RCT, 486 participants). The risk of progression did not significantly decrease (HR 0.85, 95% CI 0.68 to 1.06; P = 0.15)
 - Pooled analysis of third-line trials (2 RCTs, 348 participants) showed that using EGFR MAb compared to best supportive care in KRAS exon 2 MT participants did not decrease the risk of progression (HR 0.99, 95% CI 0.80 to 1.24; P = 0.96). No important heterogeneity was present (Chi² = 0.00, df = 1, P = 0.99, I² = 0%).
- **OS**
 - The one second-line study, Peeters 2010, reported no reduction in risk of death (HR 0.93, 95% CI 0.76 to 1.15; P = 0.52). No important heterogeneity was present in these subgroup analyses (First-line: Chi² = 3.53, df = 4, P = 0.47, I² = 0%; third-line: Chi² = 0, df = 1, P = 0.98, I² = 0%).
 - Pooled analysis by line of therapy also showed no significant reduction in risk of death in the third-line (HR 0.98, 95% CI 0.80 to 1.21; P = 0.87)

EGFR MAb in extended RASWT participants

- **PFS**



- **OS**



EGFR MAb in extended RAS mutant participants

- **PFS**

- Pooled analysis of second-line trials (2 RCTs, 616 participants) in extended RAS MT populations showed that adding EGFR Mab in the second-line setting did not significantly decrease the risk of progression (HR 1.05, 95%CI 0.62 to 1.79; Analysis 4.1.2). Substantial heterogeneity was present in this analysis (Chi² = 2.64, df = 1, P = 0.10, I² = 62%). This was potentially due to the inclusion of different populations in the trials: Peeters 2010 enrolled participants all with KRAS genotypes, and thus their population in this analysis comprises both participants with KRAS exon 2 mutations as well as other KRAS or NRAS mutations; in contrast, Ciardello CAPRI-GOIM 2016 restricted enrolment to people with KRAS exon 2 WT tumours, and thus their population in this analysis would not have had KRAS exon 2 mutations, but rather mutations in other exons of KRAS or NRAS. Interpretation of this subgroup analysis should therefore be interpreted with caution.
- The only third-line trial reporting PFS outcomes in this population was Amado 2008 (1 RCT, 213 participants), which reported no significant decrease in risk of progression with HR 0.97 (95% CI 0.73 to 1.29).

- **OS**

- The one secondline study, Peeters 2010, (574 participants) reported no reduction in risk of death (HR 0.91, 95% CI 0.76 to 1.10; P = 0.34).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our main finding was that the addition of EGFR MAb drugs to standard treatment in people whose tumours were KRAS wild type reduces the risk of disease progression by 30%. The risk of death is reduced by 12% (i.e. patients live longer overall), and the chance of tumour shrinkage is increased from 31% to 46%. In people who are both KRAS and NRAS (extended RAS) wild type, the risk of disease progression is reduced by 40%; risk of death is reduced by 23%; and the rate of tumour shrinkage increases from 21% to 48%.

There was no evidence of any difference in outcome between the combination of EGFRMAb plus chemotherapy and the combination of bevacizumab (another targeted drug) plus chemotherapy.

There was no evidence that the use of EGFR TKI improved outcomes, although the number of studied participants (and trials) was too small for a formal analysis.

There was no evidence that adding EGFR MAb to both chemotherapy and bevacizumab improved outcomes, and in fact was found to increase toxicity.

The addition of EGFR MAb to standard therapy in KRAS exon 2 WT participants increased the likelihood of tumour response with an odds ratio of 2.41. Significant heterogeneity was again present, likely attributable to varying lines of therapy where different degrees of benefit were observed (OR 1.73 in first-line compared to OR 38.44 in third-line settings), which was probably due to the fact that placebo was used as the control arm in third-line trials, whereas combination chemotherapy was the control in first- and second-line trials.

Kommentare zum Review

- 4 Studien für Second-Line
- 2 Studien für Third-Line – Placebovergleich

Amado 2008	
Methods	Phase III open-label RCT; n = 572
Participants	Advanced colorectal cancer; prior treatment with fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin
Interventions	Panitumumab vs best supportive care
Outcomes	Primary endpoint: OS. Secondary endpoints: PFS, TRR, QoL (EORTC QLQ-C30), safety
Notes	Funded by Amgen. Median follow-up 14.1 months for participants still alive. Amado: employment/leadership position (Amgen), stock ownership (Amgen). Chang: employment/leadership position (Amgen), stock ownership (Amgen)

Karapetis CO17 2008	
Methods	Phase III RCT; n = 572
Participants	People with mCRC, prior treatment with fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin
Interventions	Cetuximab vs best supportive care
Outcomes	Primary outcome: OS. Secondary outcomes: PFS, TRR, quality of life
Notes	Supported by National Cancer Institute of Canada, ImClone Systems, and Bristol-Myers Squibb. Karapetis: consulting fees (Merck Serono), Zalberg: research grants (Amgen, Merck Serono, Bristol-Myers Squibb, Alphapharm)

Mocellin S et al., 2017 [17].

Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer (Review) determine the efficacy and toxicity of second-line

Fragestellung

To determine the efficacy and toxicity of **second-line systemic therapy** in people with metastatic CRC.

Methodik

Population:

People with distant metastatic or locally advanced unresectable CRC (that is, TNMstage IV disease) that had progressed, recurred or did not respond to first-line systemic therapy.

Intervention/ Komperator:

Any second-line systemic therapy regimen (single agent or combinatory regimen). We considered the following comparisons:

- second-line systemic therapy versus control (placebo or best supportive care);
- comparisons of different second-line systemic therapy regimens.

Endpunkte:

OS, PFS, ORR, SAE, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (the Cochrane Library 2016, Issue 4)
- Ovid MEDLINE (1950 to May 2016)
- Ovid MEDLINE In-process & Other Non-Indexed Citations (1946 to May 2016)
- Ovid EMBASE (1974 to May 2016)
- Searching in other resources

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

34 Studien (N=13.787)

Charakteristika der Population:

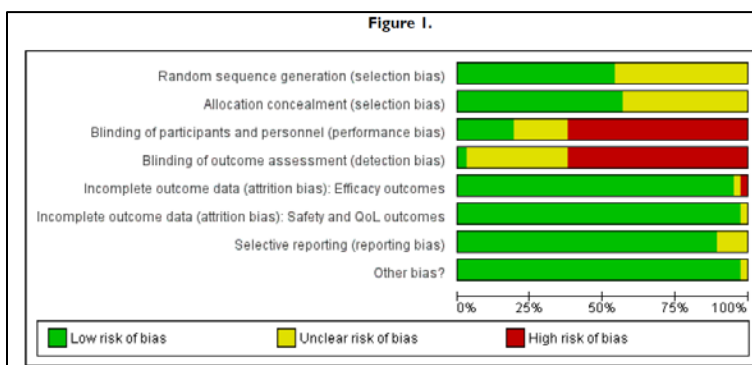
The main features of each of the 34 included trials (overall enrolling 13,787 participants; range: 55 to 1298; median: 247) are reported in the Characteristics of included studies table.

One trial compared four arms (Bendell 2013'folfiri), four trials compared three arms (Cohn 2013'conat; Élez 2015; O'Neil 2014; Rothenberg 2003'folfox), and the remaining 27 trials compared two arms. Only one trial compared a second-line chemotherapy regimen with best

supportive care (Cunningham1998). The other included studies compared two or more different second-line treatments.

Qualität der Studien:

Considering the risk of single biases across trials, a high risk was present in a significant proportion (greater than 50%) of trials only for performance and detection bias (Figure 1). However, it should be noted that performance bias was unavoidable in some circumstances (e.g. chemotherapy compared to best supportive care); moreover, it is unlikely that this type of bias had a significant impact on the trial results and ultimately on the findings of the meta-analysis. While evaluating the risk of bias we did not find any difference between different outcomes; therefore, the risk assessment across domains is reported as a single assessment for all outcomes.



Studienergebnisse:

1. Chemotherapy (irinotecan) was more effective than best supportive care (HR for OS: 0.58, 95% CI 0.43 to 0.80; 1 RCT; moderate quality evidence);
2. modern chemotherapy (FOLFOX (5-fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin), irinotecan) is more effective than outdated chemotherapy (5-fluorouracil) (HR for PFS: 0.59, 95% CI 0.49 to 0.73; 2 RCTs; high-quality evidence) (HR for OS: 0.69, 95% CI 0.51 to 0.94; 1 RCT; moderate-quality evidence);
3. irinotecan-based combinations were more effective than irinotecan alone (HR for PFS: 0.68, 95% CI 0.60 to 0.76; 6 RCTs; moderate-quality evidence);
4. targeted agents improved the efficacy of conventional chemotherapy both when considered together (HR for OS: 0.84, 95% CI 0.77 to 0.91; 6 RCTs; high-quality evidence) and when bevacizumab was used alone (HR for PFS: 0.67, 95% CI 0.60 to 0.75; 4 RCTs; high-quality evidence).

Patient or population: people with metastatic CRC Settings: second-line treatment Intervention: modern CTX (FOLFOX or irinotecan) Comparison: 5FU						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	5FU	Modern CTX				
Overall survival	800 per 1000	671 per 1000 (560 to 780)	HR 0.69 (0.51 to 0.94)	167 (1 RCT)	+++ - Moderate	Reason for downgrading: only 1 trial available
Progression-free survival	900 per 1000	749 per 1000 (669 to 813)	HR 0.59 (0.49 to 0.73)	470 (2 RCTs)	++++ High	-
Overall tumour response	34 per 1000	99 per 1000 (50 to 197)	RR 2.96 (1.66 to 5.27)	866 (3 RCTs)	++++ High	-
Severe adverse effects	450 per 1000	621 per 1000 (481 to 801)	RR 1.39 (1.22 to 1.58)	843 (3 RCTs)	+++ - Moderate	Reason for downgrading: between-study heterogeneity

*The basis for the **assumed risk** (median control group risk across studies) for survival outcomes is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
5FU: 5-fluorouracil; **CI**: confidence interval; **CRC**: colorectal cancer; **CTX**: chemotherapy; **FOLFOX**: fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin; **HR**: hazard ratio; **RCT**: randomized controlled trial; **RR**: risk ratio.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Systemic therapy offers a survival benefit to people with metastatic CRC who did not respond to first-line treatment, especially when targeted agents are combined with conventional chemotherapeutic drugs. Further research is needed to define the optimal regimen and to identify people who most benefit from each treatment.

We could not draw any conclusions on other debated aspects in this field of oncology, such as ranking of treatments (not all possible comparisons have been tested and many comparisons were based on single trials enrolling a small number of participants) and quality of life (virtually no data available).

Kommentare zum Review

- Fokus auf 2. Therapielinie

Wulaningsih W et al., 2016 [27].

Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer (Review)

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of two chemotherapeutic regimens, irinotecan monotherapy or irinotecan in combination with fluoropyrimidines, for patients with advanced CRC when administered in the first or second-line settings.

Methodik

Population:

patients diagnosed histologically or cytologically with locally advanced and/or metastatic CRC

Intervention:

IRI with fluoropyrimidines administered intravenously or orally

Komperator:

single agent IRI

Endpunkte:

OS, TTP, PFS, QoL, AE, CR, PR

Recherche/Suchzeitraum:

Bis Dezember 2014; update Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane 'Risk of bias' tool

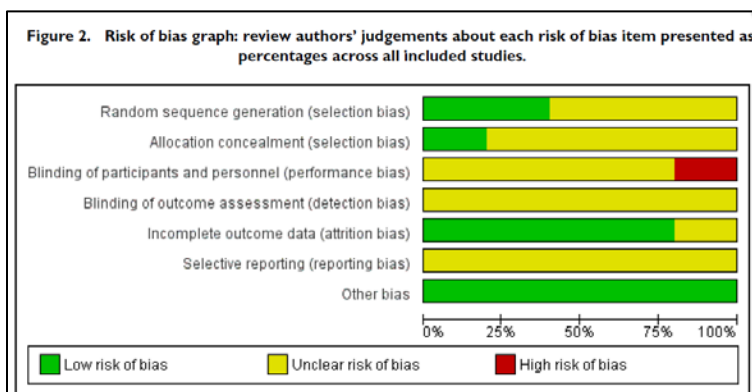
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Charakteristika der Population:

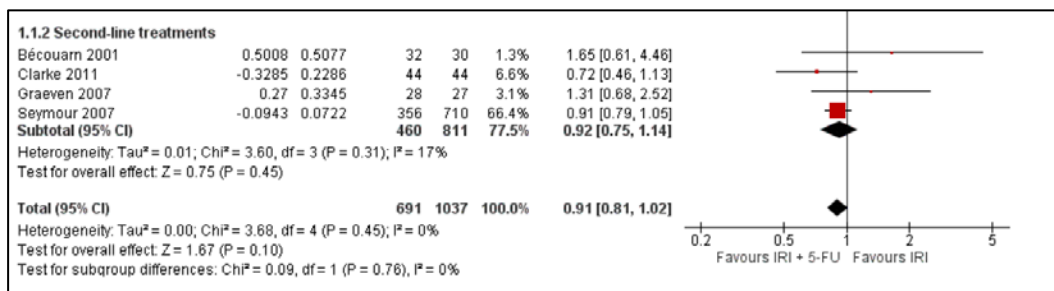
A total of 1,726 patients were randomised: 686 in the IRI-fluoropyrimidine combination group and 1,040 in the control group. Four of the studies administered IRI and the combination of IRI with fluoropyrimidine as a second-line treatment (Bécouarn 2001; Clarke 2011; Graeven 2007; Seymour 2007) and one study as a first-line treatment (Saltz 2000)

Qualität der Studien:

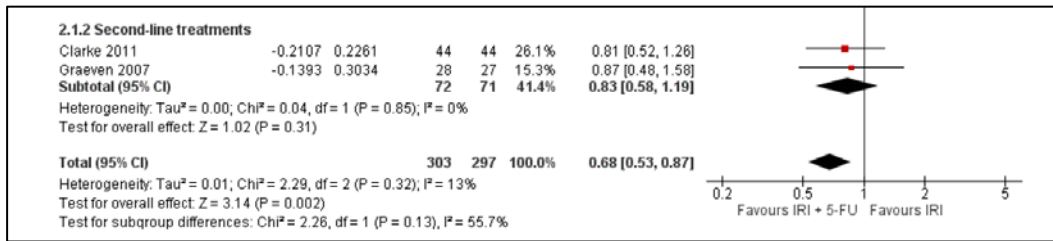


Studienergebnisse:

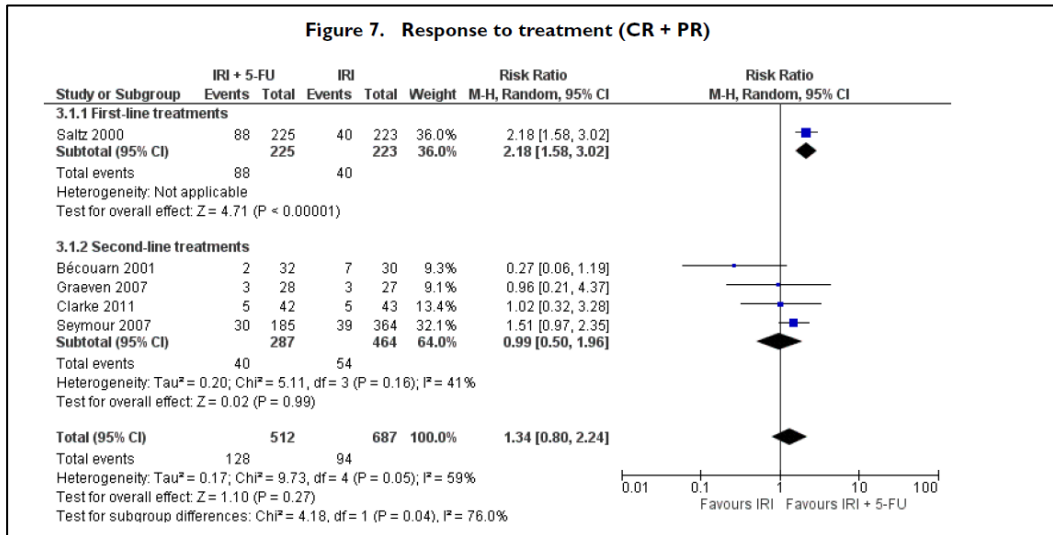
• OS



• PFS



- **Response to treatment (CR + PR)**



- **Adverse events**

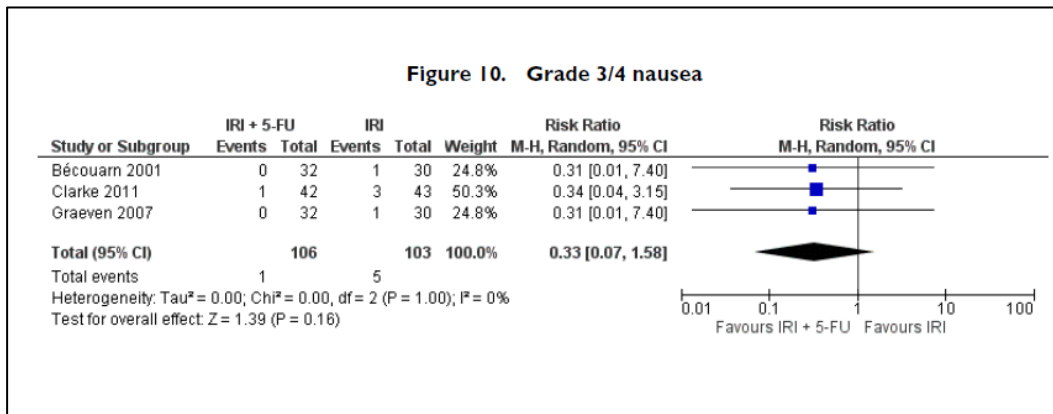


Figure 14. Grade 1/2 alopecia

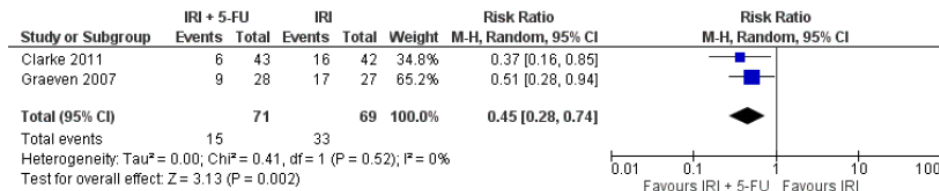
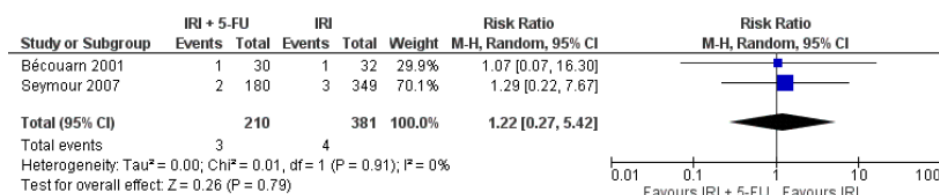


Figure 15. Neuropathy



Anmerkung/Fazit der Autoren

There was no overall survival benefit of the irinotecan and fluoropyrimidine treatment over irinotecan alone, thus both regimens remain reasonable options in treating patients with advanced or metastatic CRC. Given the low and moderate quality of the evidence, future studies with sufficient numbers of patients in each treatment arms are needed to clarify the benefit observed in progression-free survival with combination irinotecan and fluoropyrimidines.

Kommentare zum Review

- Pat. mit fortgeschrittenen und/ oder metastasierten CRC umfasst
- Fokus auf 2. Therapielinie

3.3 Systematische Reviews

Ruan WC et al., 2018 [20].

Efficacy and Toxicity of Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Fragestellung

We aimed to evaluate the efficacy and toxicity of bevacizumab plus chemotherapy compared with bevacizumab-naive based chemotherapy as **second-line treatment** in people with metastatic CRC

Methodik

Population:

- Second-line systemic therapy in people harboring treatment-refractory mCRC that progressed

Intervention:

- bevacizumab plus chemotherapy

Komparator:

- bevacizumab-naive based chemotherapy

Endpunkte:

- efficacy and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche in PubMed, Embase und Cochrane Datenbank bis März 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB Cochrane

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1. The primary characteristics of the eligible studies.

Author (year)	Country	Number of Patients (E/C)	Median Age, Year (E/C)	Regimen (E/C)
Giantonio (2007)	Multi-country	286/291	62.0 (21-85)/60.8 (25-84)	Bevacizumab + FOLFOX vs FOLFOX
Hecht (2011)	America	91/91	60 (25-80)/60 (27-84)	Bevacizumab + FOLFIRI vs Panitumumab + FOLFIRI
Bennouna (2013)	Multi-country	409/411	63 (27-84)/63 (21-84)	Bevacizumab + che-motherapy vs che-motherapy
Cao (2015)	China	65/77	62(30-79)/61 (24-81)	Bevacizumab + FOLFIRI vs FOLFIRI
Masi (2015)	Italian	92/92	62 (38-75)/66.5 (38-75)	Bevacizumab + che-motherapy vs che-motherapy

Qualität der Studien:

- k.A.

Studienergebnisse:

- **Gesamtüberleben**

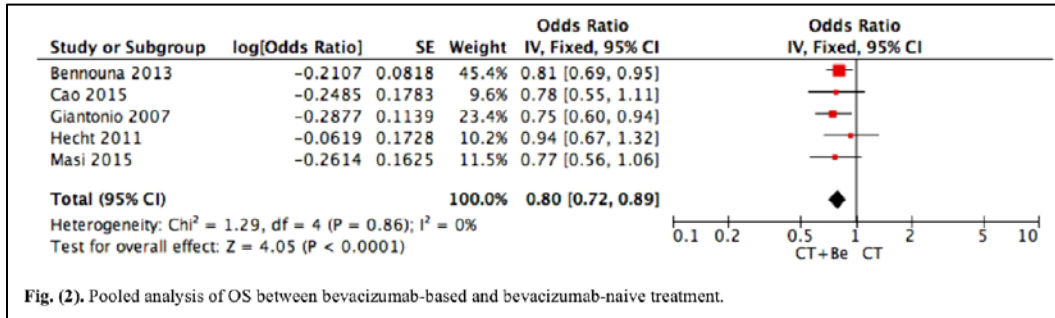


Fig. (2). Pooled analysis of OS between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

- **PFS und ORR**

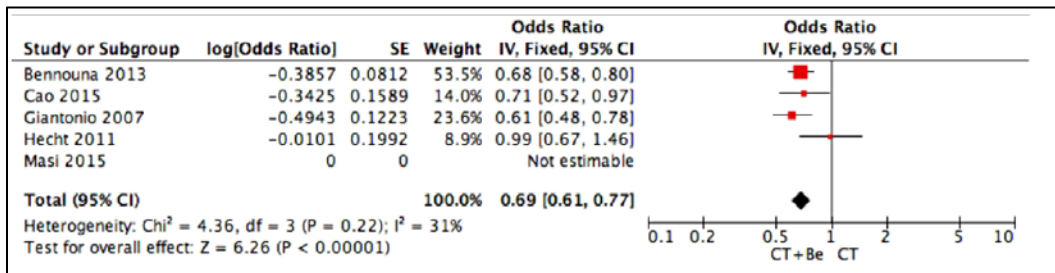


Fig. (3). Pooled analysis of PFS between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

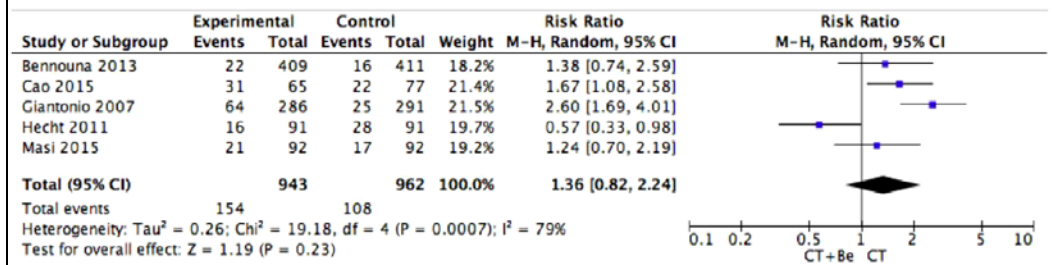


Fig. (4). Pooled analysis of ORR between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

- **SAE**

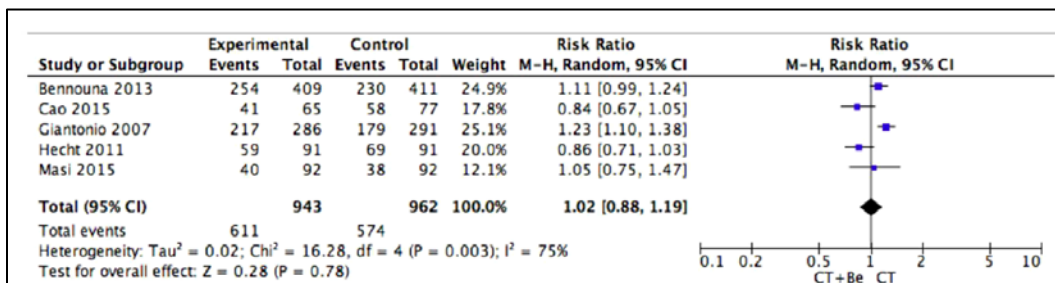


Fig. (5). Pooled analysis of SAE between bevacizumab-based and bevacizumab-naive treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Result: Five trials were eligible in the meta-analysis. Patients who received the combined bevacizumab and chemotherapy treatment in MCRC as second-line therapy showed a longer overall survival (OS) (OR=0.80,95%CI=0.72-0.89, P<0.0001) and progression-free survival (PFS) (OR=0.69,95%CI=0.61-0.77, P<0.00001). In addition, there was no significant difference in objective response rate (ORR) (RR=1.36,95%CI=0.82-2.24, P=0.23) or severe adverse event (SAE) (RR=1.02,95%CI=0.88-1.19, P=0.78) between bevacizumab-based chemotherapy and bevacizumab-naive based chemotherapy.

Conclusion: Our results suggest that the addition of bevacizumab to the chemotherapy therapy could be an efficient and safe treatment option for patients with metastatic colorectal cancer as second-line therapy and without increasing the risk of an adverse event.

Kommentare zum Review

- Qualitätsbewertung der Studien war geplant, wurde jedoch nicht durchgeführt.
- Fokus auf 2. Therapielinie

Xue WS et al., 2018 [29].

A meta-analysis of safety and efficacy of regorafenib for refractory metastatic colorectal Cancer

Fragestellung

In order to make a more rational choice of treatment for treatment-refractory mCRC patients, we performed the current meta-analysis to pool controlled trials with regorafenib and analyze both the efficacy and toxicity of regorafenib.

Methodik

Population:

- patients harboring treatment-refractory mCRC

Intervention:

- regorafenib

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- (PFS and OS) and toxicity (incidence of severe adverse effects), and ORs

Recherche/Suchzeitraum:

- updated to November 2017 (PubMed, Embase, and the Cochrane library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias items (ROBI) recommended by The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Population:

Author	Year	Trail	Study design	Regorafenib	The control	The control arm
Jin Li	2015	CONCUR	RCT	136	68	Placebo
Axel Grothey	2012	CORRECT	RCT	505	255	Placebo
Takayuki Yoshino	2015	CORRECT (1)	RCT	67	33	Placebo
	2015	CORRECT (2)	RCT	438	222	Placebo
Moriwaki T	2017	REGOTAS	PSM	174	174	Trifluridine/tipiracil

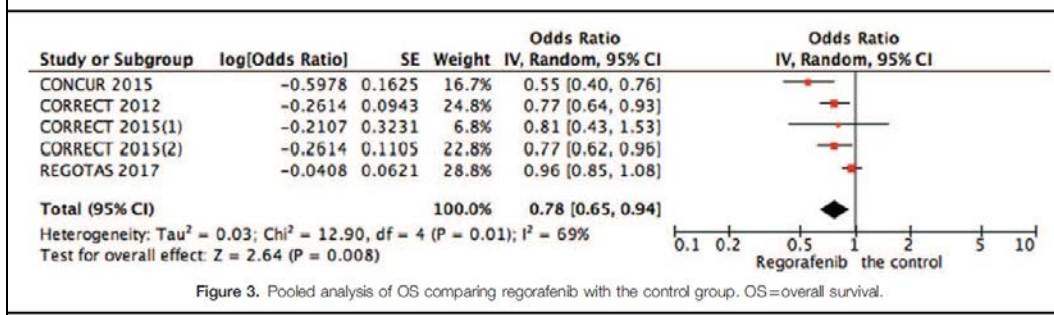
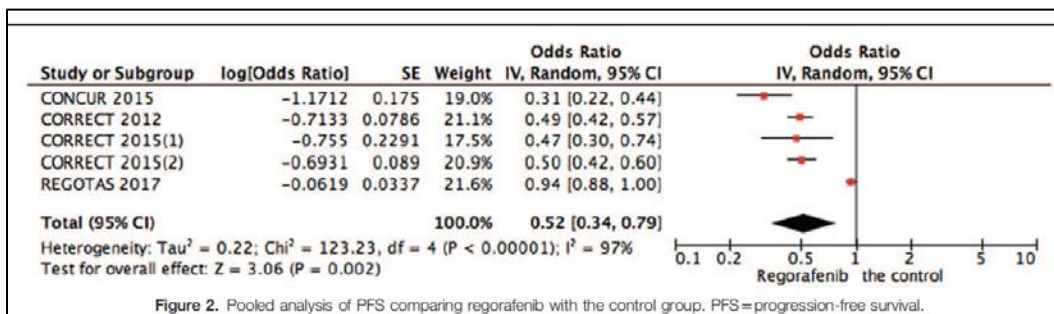
CORRECT (1): in Japanese subpopulations.
CORRECT (2): in non-Japanese subpopulations.

Qualität der Studien:

- All the mentioned studies were based on moderate-to-high quality evidence.

Studienergebnisse:

- **PFS/ OS**



[15] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619–29.

[16] Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015;33:740–50.

[17] Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist* 2017;23:7–15.

- **AE**

- Pooled analysis of AEs comparing regorafenib with the control group.
- The most common toxicities occurred significantly more frequently in the regorafenib group than in the placebo group (OR=3.73,95%CI=1.68–8.28, P=.001)

- The most common treatment-emergent AEs were diarrhea (OR=7.12,95%CI=2.99–16.99, P<.00001), fatigue (OR=1.96,95%CI=1.27–3.04, P=.003), hand-foot skin reaction (OR=38.60,95%CI=12.23–121.80, P<.00001), thrombocytopenia (OR=5.72,95%CI=1.74–18.75, P=.004) and hypertension (OR=7.34, 95%CI=3.28–16.41, P<.00001)
- **SAE**
 - The pooled data showed that the SAEs were more commonly reported in the regorafenib group. The AEs had no statistical significance only in anorexia with exclusion of the regorafenib group (OR=1.17; 95% CI, 0.63–2.19; P=.62)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the current evidence indicated that regorafenib conferred a survival benefit mCRC patients not responding to standard treatments. The AEs associated with regorafenib treatment frequently occurred. Considering the safety profile of regorafenib, further studies and clinical trials to investigate the dosing of regorafenib and alternative approaches are needed to explore molecular biomarkers for therapy selection.

Jiang W et al., 2018 [14].

Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type *RAS* metastatic colorectal cancer: a meta-analysis

Fragestellung

Here, we performed this meta-analysis to review available clinical trial data to evaluate the efficacy of chemotherapy in combination with a VEGF inhibitor versus EGFR inhibitors in patients with wild-type *RAS* mCRC, including wild-type *KRAS* mCRC.

Methodik

Population:

- mCRC patients regardless of the study regimen and number of previous treatments

Intervention/ Komperator:

- VEGF inhibitor (bevacizumab) and EGFR inhibitors (cetuximab or panitumumab)

Endpunkte:

- ORR, PFS und OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane databases) from inception until January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad quality score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (nur 2 Studien relevant, da Second-Line)

16. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015;14(2):72–80.

17. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. Cancer Sci. 2016;107(12):1843–1850.

Charakteristika der Population:

Study	Phase	Treatment line	Year of study	Treatment regimen	Response assessment	Quality scores	References
CALGB/SWOG 80405	III	First line	2017	CT (either mFOLFOX6 or FOLFIRI) + Cet vs CT + Bev	RECIST 1.0	3	11
FIRE-3	III	First line	2014	FOLFIRI + Cet vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	12, 13
PEAK	II	First line	2014	mFOLFOX + Pan vs mFOLFOX + Bev	RECIST 1.0	3	14, 15
SPIRITT	II	Second line	2014	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	16
WJOG 6210G	II	Second line	2016	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.1	3	17

Abbreviations: VEGF, vascular endothelial growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; CT, chemotherapy; FOLFIRI, folinate, fluorouracil, and irinotecan; Cet, cetuximab; Bev, bevacizumab; RECIST, The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; mFOLFOX, modified folinic acid-fluorouracil-oxaliplatin; Pan, panitumumab.

Qualität der Studien:

2 relevanten Studien (jeweils Quality Score von 3)

Studienergebnisse:

Es werden nur die Subgruppenergebnisse für die 2 relevanten Studien (Second-line Therapie) berichtet:

- Für OS und PFS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede
 - OS (HR: 1.10; 95% CI: 0.84, 1.43; $p=0.49$)
 - PFS (HR: 1.08; 95% CI: 0.82, 1.41; $p=0.66$)
- Keine Analysen zu ORR

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis suggests the superiority of anti-EGFR therapy compared with anti-VEGF therapy for mCRC with wild-type RAS. Primary tumor location should be taken into account in target drug selection. Further research is still needed to confirm which inhibitor may be a better choice when combined with different chemotherapy regimens.

Kommentare zum Review

- nur 2 Studien relevant – Fokus 2. Therapielinie
- Qualität der Studien moderat

Chen D et al., 2018 [7].

Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis

Fragestellung

In this review, we will focus on angiogenesis blockade in the second-line treatment of mCRC, and summarize the data that can help in making clinical decisions

Methodik

Population:

patients with mCRC

Intervention:

- TAS-102 alone

Komparator:

Chemotherapy or placebo alone

Endpunkte:

- OS, progressionfree survival (PFS), disease control rate (DCR) and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis März 2018 (PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane, as well as clinicaltrial.gov)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

N=3 RCTs (n=1318 Patienten)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of three RCTs

Trials	Arms	Study phase	Primary end point	Patients enrolled	ECOG PS	Sample size	Average age (years)	Histology	KRAS mutational status		Time since diagnosis of first metastasis (months)	
									Wild type	Mutant	<18	≥18
Japan 2012; Yoshino et al ¹¹	TAS-102	II	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies*	0–2	112	63	Adenocarcinoma	54	45	NR	NR
	Placebo								24	26		
RECURSE: Mayer et al ¹²	TAS-102	III	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies*	0–1	534	63	Adenocarcinoma	262	272	111	423
	Placebo								131	135		
TERRA: Xu et al ¹⁵	TAS-102	III	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies*	0–1	271	58	Adenocarcinoma	172	99	134	137
	Placebo								135	56		

Notes: *Patients have received chemotherapy with each of the following agents: fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan. The blue shading highlights that the primary endpoint is critical to assessing the accuracy of RCTs results, and that the meta-analysis also considers the consistency of the primary endpoint for pooled outcomes.

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NR, not reported; OS, overall survival; RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- risk of bias was low

Studienergebnisse:

- Gesamtüberleben
 - the pooled HR showed that TAS-102 decreased the risk of death by 30% compared with placebo (HR 0.70, 95% CI 0.62–0.79, I²=24%).
 - subgroup analyses were performed: TAS-102 had statistically significant OS benefits in patients with both KRAS mutation (HR 0.76, 95% CI 0.63–0.92, I²=44%) and wild-type KRAS (HR 0.66, 95% CI 0.55–0.79, I²=2%). TAS-102 prolonged OS in patients whether with one or two metastatic sites (HR 0.75, 95% CI 0.62–0.90, I²=20%) or more than three metastatic sites (HR 0.67, 95% CI 0.55–0.83, I²=0%). Patients with >18 months since diagnosis of the first metastasis had OS improvement (HR 0.65, 95% CI 0.55–0.77, I²=0%), but the benefit was not observed in patients with <18 months since diagnosis of the first metastasis (HR 0.85, 95% CI 0.66–1.11, I²=0%).
- PFS

- PFS was significantly improved in patients who were treated with TAS-102 (HR 0.46, 95% CI 0.40–0.52, I²=0%).
- No subgroup analysis
- DCR
 - Based on the published DCR in three trials, the pooled odds ratio of DCR was 4.15 (95% CI 3.18–5.43, I²=0%). This result indicated the superiority of TAS-102 in improving DCR compared with placebo.
- Adverse Events
 - Consistent with previous reports, the application of TAS-102 would strikingly induce adverse events, including neutropenia RR 116.51, 95% CI 23.51–577.33, I²=0%), leucopenia (RR 67.70, 95% CI 13.63–336.29, I²=0%), anemia (RR 4.28, 95% CI 2.70–6.79, I²=3%) and diarrhea (RR 5.10, 95% CI 1.40–18.61, I²=3%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

TAS-102 plays a significant role in improving OS and PFS with a favorable safety profile in mCRC patients who are refractory or intolerant to standard treatment including fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, anti-VEGF and anti-EGFR. According to subgroup analysis results, these effects are not related to KRAS gene status and the number of metastatic sites. However, patients who have been >18 months since the diagnosis of first metastases seem to have survival benefits, which requires further researches to explore. In a word, TAS-102 is a viable option in salvage therapy.

Kommentare zum Review

- ausschließlich Placebo-Vergleichende Primärstudien

Abraham ABK et al., 2018 [1].

A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Siehe auch: Røed Skårderud M et al., 2018 [19].

Fragestellung

We have performed a systematic review and network-meta-analysis designed to assess the efficacy and safety of **Regorafenib vs. TAS-102**

Methodik

Population:

- Patienten mit mCRC

Intervention/ Komparator:

- Regorafenib, TA-102, Placebo

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, disease control, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis November 2015 (Pubmed, Ovid, Medline)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=3 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alle Patienten hatten refraktären mCRC, nach Behandlung mit
- Three randomized controlled trials fulfilled eligibility criteria (regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer [CORRECT]: an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer [CONCUR]: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, and randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer [RECOURSE] trials) involving 1764 patients (regorafenib, 641; TAS-102, 534; placebo, 589).

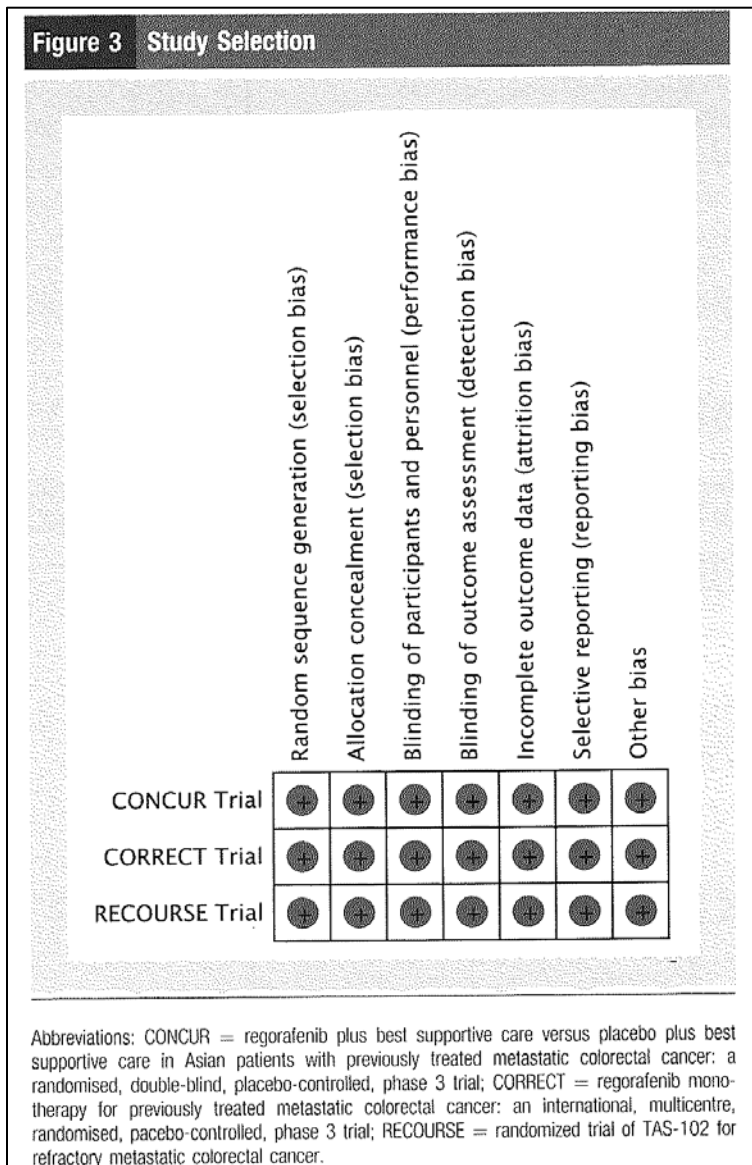
Trial	Primary Outcome	Type of Trial	Treatment	Randomized Patients
CORRECT	Overall survival	Superiority	Regorafenib ^a	505
			Placebo	255
CONCUR	Overall survival	Superiority	Regorafenib ^a	136
			Placebo	68
RECOURSE	Overall survival	Superiority	TAS-102 ^b	534
			Placebo	266

Abbreviations: CONCUR = regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial; CORRECT = regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer: an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; RECOURSE = randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.

^aRegorafenib 160 mg daily on days 1 to 21 of each 28-day cycle.

^bTAS-102 35 mg/m² twice daily administered in 28-day cycles, each comprising 5 days of treatment followed by a 2-day rest period each week for 2 weeks, and then a 14-day rest period.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Gesamtüberleben – direct comparison	PFS-direct comparison
For OS in the direct meta-analysis, regorafenib showed benefit when compared with placebo (HR, 0.67; 95% CI, 0.48-0.93). A similar magnitude of benefit was observed with TAS-102 when compared with placebo (HR, 0.69; 95% CI, 0.57-0.83)	In an analysis of PFS in the direct pairwise meta-analysis, regorafenib demonstrated superiority when compared with placebo (HR, 0.40; 95% CI, 0.26-0.63) as well as TAS-102 compared with placebo (HR, 0.47; 95% CI, 0.39-0.56) (Figure 5).

- In the indirect comparison, no statistically significant differences were observed between regorafenib and TAS-102 in overall survival (hazard ratio, 0.96; 95% confidence interval [CI], 0.57-1.66; P = .91) or progression-free survival (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.40-1.81; P = .67).
- However, regorafenib has statistically more all grade any toxicity (risk difference, 0.31; 95% CI, 0.25-0.38; P = .001) compared with TAS-102. Subgroup analysis of adverse events showed a different toxicity profile between both drugs

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this indirect comparison, regorafenib and TAS-102 appeared to have similar efficacy. However, regorafenib was associated with more toxicity compared with TAS-102.

Clinical Practice Points

- Regorafenib and TAS-102 are superior to placebo in refractory mCRC.
- Regorafenib and TAS-102 demonstrated similar efficacy with comparable OS, PFS, objective response rate, and disease control rate.
- Regorafenib and TAS-102 have different toxicity profiles. Regorafenib showed significantly higher all-grade toxicities and grade 3 to 5 toxicities mainly owing to nonhematologic toxicities.
- The differences in the toxicity profile between the 2 drugs, in addition to patient comorbidities and history of toxicity with prior treatments, may guide clinical decision-making.

Kommentare zum Review

A moderate to high heterogeneity was present in the meta-analysis. While the patient group in the CONCUR trial was all Asian, the CORRECT trial presented patients originating from several continents. Secondly, all patients in the CORRECT trial had received prior VEGF therapy, compared to the CONCUR trial in which 41% and 38% of the patients in the regorafenib and placebo group, respectively, had never received any targeted biological treatment.

In terms of mutation status, there was a higher proportion of patients having a KRAS-mutation in the CORRECT trial, but the amount of patients with unknown mutation status was rather high in the CONCUR trial (29%), and complicates the attempt on a comparison.

Xiong XY et al., 2017 [28].

The role of angiogenesis inhibitors re-challenge in colorectal cancer previously treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

we assess the effect on OS and PFS of **angiogenesis inhibitors (AIs) rechallenge** in advanced CRC patients, who had previously been given bevacizumab-containing regimens.

Methodik

Population:

- Patients were pathologically confirmed of colorectal cancer

Intervention/ Komparator:

- therapies with or without AIs (bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, vandetanib, pazopanib, axitinib, regorafenib, apatinib, cediranib, ramucirumab, nintedanib, thalidomide, lenalidomide)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Oktober 2016 (PubMed, Embase and the Cochrane Library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- 5-item Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=6 (n=2.686 Patienten)

Charakteristika der Population:

Table I. Baseline characteristic of the six trials included for analysis.

Authors	Total patients	No. of patients who received Als already	Treatment arms	Primary endpoint	Median follow-up	Jadad score
Van cutsem et al/2012	1226	373	Aflibercept + FOLFIRI Placebo + FOLFIRI	OS	22.28	5
Bennouna et al/2013	820	820	Bevacizumab +chemotherapy chemotherapy	OS	9.6	3
Grothey et al/2013	760	760	Regorafenib placebo	OS	NR	5
Siu et al/2013	750	152	Brivanib + cetuximab Placebo + cetuximab	OS	18.7	5
Li et al/2015	204	45	Regorafenib Placebo	OS	7.4	5
Taberero et al/2015	1072	1072	Ramucirumab + FOLFIRI Placebo + FOLFIRI	OS	21.7	5

Qualität der Studien:

- The quality of each included study was roughly assessed according to Jadad scale, and five trials had Jadad score of 5, and one trial had Jadad scores of 3

Studienergebnisse:

- Gesamtüberleben
 - Six trials reported OS data of Als re-challenge in CRC patients
 - Als re-challenge significantly improved OS in comparison with non-Als containing therapies (HR 0.82, 95% CI: 0.76-0.89, $p < 0.001$, Figure 2) using a fixed-effects model ($I^2 = 0\%$, $p = 0.96$).
- PFS
 - Six trials reported PFS data
 - Als re-challenge also significantly improved PFS giving HR 0.63 (95% CI: 0.52-0.76, $p < 0.001$, Figure 3), compared with non-Als containing regimens. There was significant heterogeneity between trials ($I^2 = 79.6\%$, $p < 0.001$), and the pooled HR for PFS was performed by using a random-effects model.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicate that Als re-challenge offers an improved PFS and OS in metastatic CRC patients when compared to non-Als containing regimens. Thus, Als could be recommended for metastatic CRC patients who previously treated with bevacizumab.

Van Helden EJ et al., 2017 [25].

Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis

Fragestellung

We pooled efficacy data to objectify and compare overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) for each treatment line. With meta-regression, the influence of the chemotherapeutic backbone and type of anti-EGFR mAb were analyzed. Furthermore, we evaluated whether the addition of anti-EGFR mAb is superior to anti-VEGF mAb in first-line treatment.

Methodik

Population:

- Included patients must be KRAS WT (at least exon 2), or the KRAS status was retrospectively determined and ORR, PFS and OS was specified for this selected subgroup.

Intervention/ Komparator:

- anti-EGFR

Endpunkte:

- OS, PFS, and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

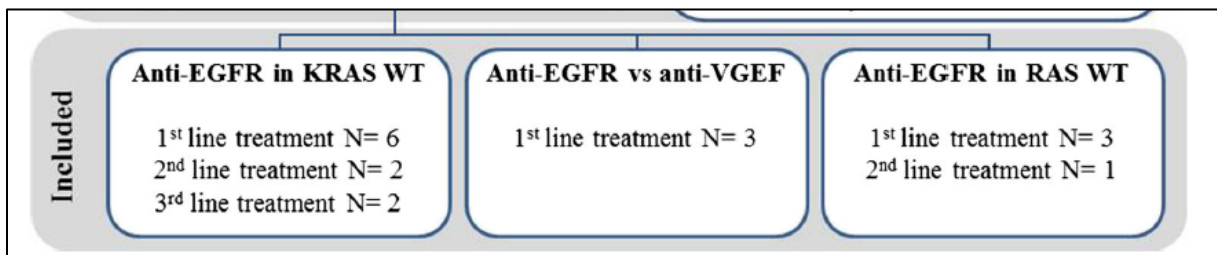
- Februar 2016 (PubMed, Embase.com, and Wiley/Cochrane Library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:



Charakteristika der Population:

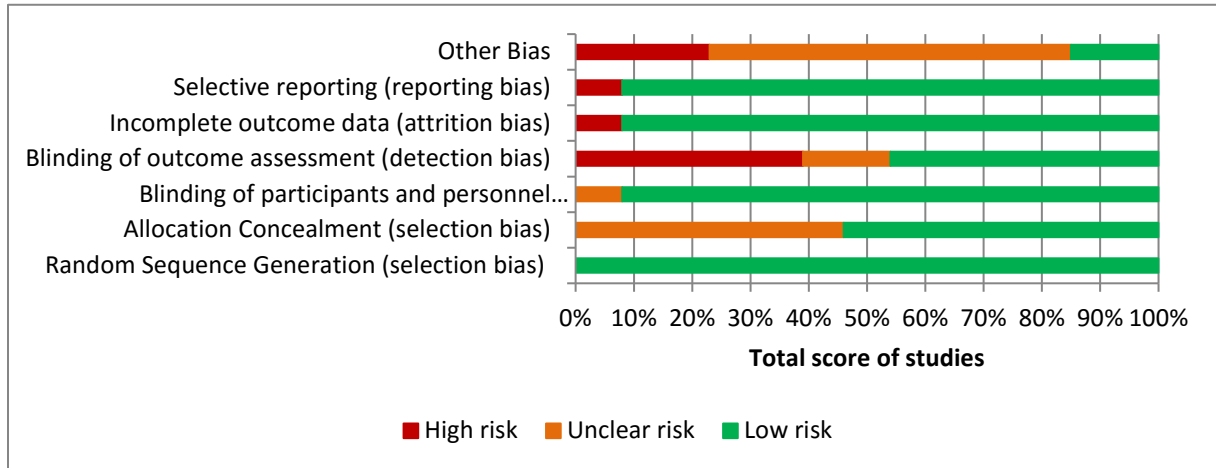
C. The addition of an anti-EGFR mAb to the second-line treatment of mCRC					
20,050,181 (Peeters)	Pani + FOLFIRI (303)	FOLFIRI (294)	36 versus 10 (5.5, 3.3–8.9, <0.001)	6.7 versus 4.9 (0.82, 0.7–1.0, 0.02)	14.5 versus 12.5 (0.92, 0.8–1.1, 0.37)
PICCOLO (Seymour)	Pani + irinotecan (230)	Irinotecan (230)	34 versus 12 (4.1, 2.5–6.8, <0.001)	5.5 versus 4.7 (0.78, 0.6–1.0, 0.02)	10.4 versus 10.9 (1.01, 0.83–1.23, 0.91)
D. The addition of an anti-EGFR mAb to the third-line treatment of mCRC					
20,020,408 (Amado)	Pani + BSC (115)	BSC (114)	17 versus 0	3.1 versus 1.8 (0.45, 0.3–0.6, <0.001)	8.1 versus 7.6 (0.99, 0.8–1.3) ^a
CO.17 (Kampetis)	Cetux +BSC (110)	BSC (105)	13 versus 0	3.7 versus 1.9 (0.4, 0.3–0.5, <0.001)	9.5 versus 4.8 (0.55, 0.4–0.7, <0.001)

mAb monoclonal antibodies, *mCRC* metastatic colorectal cancer, *Cetux* cetuximab, *Pani* panitumumab, *Bevu* bevacizumab, *BSC* best supportive care, *OR* odds ratio, *CI* confidence interval, *HR* hazard ratio, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival

^a Crossover design

Pooled analyses were done for six first-line studies (n = 2580 patients), two second-line studies (n = 1057), and two third-line studies (n = 444).

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- In two studies, second-line chemotherapy with or without anti-EGFR mAb was compared [18, 19]. Comparable to first-line studies, ORR and PFS were significantly improved in the arms that included anti-EGFR mAb (OR 4.78, CI 3.39–6.75; HR 0.80, CI 0.71–0.91).
- OS remained unaffected (HR 0.96, CI 0.84–1.10). In the [19] study, 45.5% of the patients in the FOLFIRI alone arm received anti-EGFR mAb therapy after progression; this could reduce the observed benefit in OS in the combination arm [19]. In the PICCOLO study, only 6% of the control group received subsequent anti-EGFR mAb therapy and data concerning other subsequent therapies were not collected [18].

18. Seymour, M. T., Brown, S. R., Middleton, G., Maughan, T., Richman, S., Gwyther, S., et al. (2013). Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wildtype, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology*, 14(8), 749–759.

19. Peeters, M., Price, T. J., Cervantes, A., Sobrero, A. F., Ducreux, M., Hotko, Y., et al. (2014). Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 25(1), 107–116.

- Two third-line anti-EGFR mAb monotherapy studies revealed an improved PFS and OS (HR 0.44, CI 0.35–0.52; HR 0.55, CI 0.41–0.74).

Differences in (progression-free) survival between treatment lines

- The addition of anti-EGFR mAb in first- or second-line treatment renders the same beneficiary effect (first-line HR 0.79 versus second-line HR 0.80). The HR of PFS in the third line is not comparable to first or second line as it is compared to BSC.
- OS in first and second line for the KRAS WT population was similar between the combination arm versus the control arm. Yet, in the RAS WT group, a significant improvement was seen in first-line treatment (HR of 0.77, CI 0.67–0.89). Only one second-line study, 20,050,181, reported survival in RAS WT data, with a non-significantly different survival between the two arms (median OS combination 16.2 versus 13.9 months, HR of 0.80, p = 0.08) [20]. OS in the third line was only evaluable in the CO.17, which revealed an improved OS with a HR of 0.55 (p < 0.001).

Differences in efficacy data due to the chemotherapeutic backbones

- Between the included first- and second-line studies, ORR, PFS, and OS for combinations with irinotecan versus oxaliplatin were compared using meta-regression. ORR was significantly different, with an OR of 3.41 in the irinotecan combinations versus an OR of 1.45 in the oxaliplatin combinations ($p = 0.0016$). However, this benefit for irinotecan combinations was not reflected by PFS and OS gain ($p = 0.10$ and $p = 0.51$, respectively).

Differences in toxicity between treatment lines

- In all treatment lines, there was an added absolute incidence of grade ≥ 3 adverse events of approximately 20% with the addition of anti-EGFR mAb. The total incidence of any grade ≥ 3 adverse events was 82% in the first-line combination therapy group, while this was 58% in third-line setting.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on our meta-analysis, we conclude that the anti-EGFR treatment significantly improves response and survival outcome of patients with (K)RAS wild-type mCRC, regardless of treatment line or chemotherapeutic backbone. It is a sensible treatment strategy to save anti-EGFR mAb as third-line monotherapy for patients with mCRC in a true non-curative setting, as combination therapy is more toxic and has no clinically significant benefit compared to sequential therapy. For patients with limited disease, first-line combination therapy with anti-EGFR mAb can be considered, if local radical treatment may still be an option upon downstaging. As sound data to support this last consideration are lacking, further research is necessary.

Jiang Y et al., 2017 [15].

Efficacy and safety of FOLFIRI and biotherapy versus FOLFIRI alone for metastatic colorectal cancer patients

Fragestellung

This meta-analysis was designed to investigate whether the biological therapy combined with FOLFIRI regimen is effective for mCRC patients

Methodik

Population:

- Patients histologically or cytologically diagnosed as mCRC
- chemotherapy that confined to the FOLFIRI regimen and the treatment that confined to the second-line therapy
- no previous treatment of irinotecan

Intervention:

- FOLFIRI combined with biological therapy

Komparator:

- FOLFIRI alone

Endpunkte:

- PFS, OS, overall response rate (ORR), and Grade 3/4 adverse effects (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Zwischen Januar 2000 und Dezember 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 RCTs → nur 2 Studien relevant

Charakteristika der Population:

Table 2

Basic patient characteristics.

Ref.	Study type	Comparison	Cases, n	Male sex, %	Median PFS, mo	Median OS, mo	ORR, %	Grade3/4 AEs, %
Tabernero et al ^[11]	Phase III RCT	Folfiri ± Ramucirumab	536 and 536	54.0%, vs 61.0%	5.7 vs 4.5	13.3, vs 11.7	13.4%, vs 12.5%	79%, vs 62%
Peeters et al ^[9]	Phase II RCT	Folfiri ± trebananib	95 and 49	63.0%, vs 49.0%	3.5, vs 5.2	11.9, versus 8.8	14%, vs 0	55.3%, vs 59.2%
Cohn et al ^[9]	Phase II RCT	Folfiri ± conatumumab	51 and 52	53.0%, vs 44.0%	6.5, vs 4.6	12.3, vs 12.0	14%, vs 2%	72%, vs 47%
Cohn et al ^[9]	Phase II RCT	Folfiri ± Ganitumab	52 and 52	46.0%, vs 44.0%	4.5, vs 4.6	12.4, vs 12.0	8%, vs 2%	55%, vs 47%
Cutsem et al ^[10]	Phase III RCT	Folfiri ± Afibercept	612 and 614	59.6%, vs 57.5%	6.90, vs 4.67	13.50, vs 12.06	19.8%, vs 11.1%	83.5%, vs 62.5%
Peeters et al ^[7]	Phase III RCT	Folfiri ± panitumumab	303 and 294	62.0% vs 65.0%	5.9, vs 3.9	14.5, vs 12.5	35%, vs 10%	73%, vs 52%
Xie et al ^[4]	Phase II RCT	Folfiri ± panitumumab or bevacizumab	137 and 155	59.1%, vs 63.2%	5.5, vs 4.2	13.9, vs 10.7	40.1%, vs 30.1%	52.6%, vs 80.0%
Cao et al ^[15]	Phase II RCT	Folfiri ± bevacizumab	65 and 77	61.5%, vs 62.3%	8.5, vs 5.1	15.2, vs 11.3	9.2%, vs 6.5%	63.1%, vs 75.3%

AE = adverse effect, Folfiri = 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan, NA = not available, ORR = overall response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, RCT = randomized controlled trials.

Table 1 Characteristics of the 5 included studies comparing chemotherapy combined with VEGF inhibitor versus EGFR inhibitors

Study	Phase	Treatment line	Year of study	Treatment regimen	Response assessment	Quality scores	References
CALGB/SWOG 80405	III	First line	2017	CT (either mFOLFOX6 or FOLFIRI) + Cet vs CT + Bev	RECIST 1.0	3	11
FIRE-3	III	First line	2014	FOLFIRI + Cet vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	12, 13
PEAK	II	First line	2014	mFOLFOX + Pan vs mFOLFOX + Bev	RECIST 1.0	3	14, 15
SPIRITT	II	Second line	2014	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	16
WJOG 6210G	II	Second line	2016	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.1	3	17

Abbreviations: VEGF, vascular endothelial growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; CT, chemotherapy; FOLFIRI, folinate, fluorouracil, and irinotecan; Cet, cetuximab; Bev, bevacizumab; RECIST, The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; mFOLFOX, modified folinic acid-fluorouracil-oxaliplatin; Pan, panitumumab.

Qualität der Studien:

Table 1

Risk of bias among included studies.

Source	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and researchers	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Other bias
Tabernero et al ^[11]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Peeters et al ^[9]	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Cohn et al ^[9]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Cohn et al ^[9]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Cutsem et al ^[10]	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Peeters et al ^[7]	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Xie et al ^[4]	Low risk	Unclear	High risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk
Cao et al ^[15]	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Unclear	Low risk

Studienergebnisse:

In subgroup analyses, OS remained prolonged for wild-type KRAS patients treated with EGFR inhibitors as first-line therapy (HR: 0.82; 95% CI: 0.74, 0.92; p=0.0005). However, this survival benefit disappeared in second-line therapy (HR: 1.10; 95% CI: 0.84, 1.43; p=0.49). Neither first-line nor second-line studies revealed significant differences in PFS, with HRs equal to 0.97 (95% CI: 0.88, 1.07; p=0.56) and 1.08 (95% CI: 0.82, 1.41; p=0.60), respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A clear OS advantage was demonstrated in first-line therapy favoring EGFR inhibitors, but this improvement was not noted in second-line therapy, with an increased ORR and no significant effect on PFS.

Kommentare zum Review

Ergebnisse basieren auf Subgruppenanalysen (2 Studien)

Wang H et al., 2016 [26].

Efficacy and safety of anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic colorectal cancer in first-line and second-line therapies: a meta-analysis

Fragestellung

we conducted this meta-analysis including randomized clinical trials and retrospective studies so as to give an overview of the results comparing anti-EGFR and anti-VEGF therapies as first- and second-line therapies based on survival outcomes, toxicity, and conversion rate in conversion therapy in patients with KRAS exon 2 wild-type (KRAS-WT) mCRC.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with KRAS-WT mCRC

Intervention:

- anti-EGFR therapy

Komparator:

- anti-VEGF therapy in association with combination chemotherapy as first-line or second-line chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, toxicity, and conversion therapy

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2016 (PubMed, EMBASE, and the Cochrane databases)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale to assess the methodological quality of all eligible randomized controlled trials (RCTs) and the Newcastle–Ottawa Scale to evaluate the quality of the nonrandomized studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 Studien

- Two articles (including one meeting abstract) containing 160 patients in the anti-EGFR group and 147 patients in the anti-VEGF group, respectively, were eligible for our study in the second-line setting

Charakteristika der Population:

Study	Year	Country	Study design	Treatment groups	No of patients	Regimen	Age	PS
Heinemann et al ¹²	2014	Germany	Randomized Phase III study	Group A	A=297	A: FOLFIRI + cetuximab	64 (38–79)	0–2
				Group B	B=295	B: FOLFIRI + bevacizumab	65 (27–76)	0–2
Schwartzberg et al ¹⁴	2014	Spain	Randomized Phase II study	Group A	A=142	A: mFOLFOX6 + panitumumab	63 (23–82)	0–1
				Group B	B=143	B: mFOLFOX6 + bevacizumab	61 (28–82)	0–1
CALGB/SWOG80405 ^{13,15,24,26}	2014	USA	Randomized Phase III study	Group A	A=578	A: FOLFIRI/mFOLFOX6 + cetuximab	59 (NA)	0–1
				Group B	B=559	B: FOLFIRI/mFOLFOX6 + bevacizumab	59 (NA)	0–1
Stremtizer et al ²⁵	2015	Austria	Retrospective	Group A	A=37	A: Fluoropyrimidine only/irinotecan/oxaliplatin + cetuximab	63 (31–80)	NA
				Group B	B=101	B: irinotecan/irinotecan + oxaliplatin/oxaliplatin + bevacizumab	63 (31–80)	NA
Yang et al ²⁷	2014	Taiwan	Retrospective	Group A	A=63	A: irinotecan-based/oxaliplatin-based + cetuximab	NA	NA
				Group B	B=95	B: irinotecan-based/oxaliplatin-based + bevacizumab	NA	NA
Heinemann et al ²⁹	2015	Germany	Randomized Phase III study	Group A	A=69	A: FOLFIRI + cetuximab	NA	0–1
				Group B	B=56	B: FOLFIRI + bevacizumab	NA	0–1
Hecht et al ²⁸	2015	USA	Randomized Phase II study	Group A	A=91	A: FOLFIRI + panitumumab	60 (27–84)	0–1
				Group B	B=91	B: FOLFIRI + bevacizumab	60 (25–80)	0–1

Abbreviations: Irinotecan-based, irinotecan-based combination therapy; Oxaliplatin-based, oxaliplatin-based combination therapy; NA, not applicable; FOLFIRI, fluorouracil, folinic acid, and irinotecan; FOLFOX, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; PS, performance status; mFOLFOX, modified, 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin.

Qualität der Studien:

- All the RCTs had Jadad scores of 3 and were considered to be high-quality studies. All the retrospective studies had Newcastle–Ottawa Scale score of 6 and were considered to be moderate-quality studies

Studienergebnisse:

- Two articles (including one meeting abstract) provided data on the comparison between anti-EGFR and anti-VEGF therapies in combination with FOLFIRI for KRAS-WT mCRC when the disease progressed during oxaliplatin-based chemotherapy.
- There was no significant difference in OS (HR =1.17, 95% CI: 0.88–1.56, P=0.29, n=2) (Figure 5A) and PFS (HR =1.12, 95% CI: 0.88–1.43, P=0.36, n=2) between the two therapies.
- However, there was a significant improvement in ORR in the anti-EGFR group when it was used as the second-line therapy (OR =1.91, 95% CI: 1.16–3.16, P=0.01, n=2)

28. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, Phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(2):72–80.

29. Heinemann V, Niedzwiecki D, Rachel V, et al. Outcomes for FOLFIRI plus bevacizumab (BEV) or cetuximab (CET) in patients previously treated with oxaliplatin-based adjuvant therapy: a combined analysis of data from FIRE-3 and CALGB 80405. *J Clin Oncol*. 2015;33:(Suppl; abstract 3585).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicate that anti-EGFR therapy improved OS and ORR and caused the toxicity expected compared with anti-VEGF therapy as a first-line therapy for KRAS-WT and all RAS-WT mCRC. Furthermore, we found a clear tendency for conversion therapy in the anti-EGFR group. There was a significant improvement in ORR in the second-line setting in the anti-EGFR group. Therefore, more high-quality and well-designed studies are needed to provide further evidence.

Tang NP et al., 2014 [22].

Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: evidence from five randomized controlled trials

Fragestellung

Therefore, we conducted a meta-analysis on relevant randomized controlled trials (RCTs) to determine the risk profile of PBT in patients with mCRC and analyze the results in terms of risk–benefit of the treatment

Methodik

Population:

- CRC patients

Intervention:

- PBT

Komparator:

- non-PBT

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- updated to March 2014 (PubMed, Medline, EMBASE and Cochrane Library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- 5-point Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 RCTs

Charakteristika der Population:

- A total of 4,155 patients with mCRC (PBT group, n=2,076; non-PBT group, n=2,079) from five RCTs were included for analysis.
- In two of the included RCTs [12, 13]
- PBT was used in the first-line setting, **and in the other three RCTs [10, 14, 15], PBT was used in the subsequent-line setting.**

Table 1 Characteristics of randomized controlled clinical trials included in the meta-analysis

Source	TA vs. CA	KRAS status	Patients in TA vs. CA	HR (95 % CI) for PFS	HR (95 % CI) for OS	Any events grade ≥ 3 in TA vs. CA	Any events any grade in TA vs. CA	Jadad score
van Cutsem et al. 2007	Pmab+BSC vs. BSC	NA	231 vs. 232	0.54 (0.44–0.66)	1.00 (0.82–1.22)	79 (34 %) vs. 45 (19 %)	229 (100 %) vs. 202 (86 %)	3
Amado et al. 2008 ^a	Pmab+BSC vs. BSC	WT	124 vs. 119	0.45 (0.34–0.59)	0.99 (0.75–1.29)	NA	124 (100 %) vs. 107 (90 %)	3
		MT	84 vs. 100	0.99 (0.73–1.36)	1.02 (0.75–1.39)	NA	84 (100 %) vs. 84 (84 %)	
Hecht et al. 2009a	Pmab+Bev/Ox-CT vs. Bev/Ox-CT	Total	413 vs. 410	1.27 (1.06–1.52)	1.43 (1.11–1.83)	367 (90 %) vs. 305 (77 %)	NA	3
		WT	201 vs. 203	1.36 (1.04–1.77)	1.89 (1.30–2.75)	NA	NA	
		MT	47 vs. 44	1.25 (0.91–1.71)	1.02 (0.67–1.54)	NA	NA	
Hecht et al. 2009b	Pmab+Bev/Iri-CT vs. Bev/Iri-CT	Total	115 vs. 115	1.19 (0.79–1.79)	1.42 (0.77–2.62)	100 (90 %) vs. 71 (63 %)	NA	3
		WT	54 vs. 48	1.50 (0.82–2.76)	1.28 (0.50–3.25)	NA	NA	
		MT	47 vs. 39	1.19 (0.65–2.21)	2.14 (0.82–5.59)	NA	NA	
Douillard et al. 2010	Pmab+FOLFOX4 vs. FOLFOX4	WT	325 vs. 331	0.80 (0.66–0.97)	0.83 (0.67–1.02)	270 (84 %) vs. 227 (69 %)	NA	3
		MT	221 vs. 219	1.29 (1.04–1.62)	1.24 (0.98–1.57)	173 (80 %) vs. 159 (73 %)	NA	
Peeters et al. 2010	Pmab+FOLFIRI vs. FOLFIRI	WT	303 vs. 294	0.73 (0.59–0.90)	0.85 (0.70–1.04)	219 (73 %) vs. 152 (52 %)	NA	3
		MT	238 vs. 248	0.85 (0.68–1.06)	0.94 (0.76–1.15)	151 (64 %) vs. 123 (50 %)	NA	
Seymour et al. 2013	Pmab+Irinotecan vs. Irinotecan	WT	230 vs. 230	0.78 (0.64–0.95)	1.01 (0.83–1.23)	NA	NA	3

The number of patients of studies by van Cutsem et al., Hecht et al. (a and b, total number), Douillard et al. (sum of WT and MT), Peeters et al. (sum of WT and MT) and Seymour et al. was used for the calculation of the total number of patients

Bev bevacizumab, BSC best supportive care without antineoplastic agents, CA control arm, CI confidence interval, FOLFIRI fluorouracil, leucovorin, and irinotecan, FOLFOX4 fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin, HR hazard ratio, Iri-CT fluorouracil, leucovorin and irinotecan-based chemotherapy, mCRC metastatic colorectal cancer, MT mutant type, NA not available, Ox-CT fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin-based chemotherapy, Pmab panitumumab, TA treatment arm, WT wild type

^aThe study by Amado et al. was used only in genotype stratified analysis

Qualität der Studien:

- The quality of each included studies was evaluated according to Jadad scale, and all the studies had scores of 3, indicating their high quality.

Studienergebnisse:

- PFS
 - The pooled analysis showed that PBT was associated with 34 % reduction in the risk of disease progression when used in the subsequent-line setting (HR random=0.66, 95 % CI=0.45–0.95).
 - Because the significant effect was only observed in PFS in patients with wild-type KRAS in the subsequent-line setting, the NNT was calculated only for PFS in wild-type KRAS groups in studies with subsequent-line setting. NNT is expressed for PFS at 1 year based on the available data. As presented in Table 2, the NNT for PFS is 11 to 23 (minimum to maximum).
- OS
 - The pooled analysis showed that PBT did not benefit patients for OS in either the subsequent-line setting (HRfixed=0.93, 95 % CI=0.83–1.04) or the first-line setting (HRrandom=1.21, 95 % CI=0.90–1.63).
 - When used in the subsequent-line setting, PBT significantly improved PFS in patients with wild-type KRAS (HRrandom=0.64, 95 % CI=0.47–0.87; Fig. 4a), but not in patients with mutant-type KRAS (HRfixed=0.89, 95 % CI= 0.75–1.07; Fig. 4a). No significant effect of KRAS status on OS was observed in the subsequent-line or first-line setting (Fig. 4b and d). Interestingly, when used in the first-line setting, PBT was associated with an increase in the risk of disease progression (HRfixed=1.27, 95 % CI=1.07–1.51; Fig. 4c).

10. van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658–64.

14. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28: 4706–13.

15. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wildtype, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14: 749–59.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this meta-analysis showed that PBT significantly improved the disease progression in mCRC patients with wild-type KRAS when used in subsequent-line settings. The effects of PBT on OS in mCRC patients need to be further confirmed in large, well-designed RCTs. In addition, PBT was associated with significantly increased risk of skin toxicity, infections, diarrhea, dehydration, mucositis, hypokalemia, fatigue, hypomagnesemia, pulmonary embolism and paronychia. Physicians and investigators should strengthen the AEs monitoring and make necessary preparations during the treatment.

Pei X et al., 2016 [18].

Outcome of Molecular Targeted Agents Plus Chemotherapy for Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials

Fragestellung

we conducted this meta-analysis to evaluate and further understand the efficacy and safety of molecular targeted agents in combination with chemotherapy for second-line therapy in patients with mCRC.

Methodik

Population:

- histologically or pathologically confirmed CRC (secondline treatment)

Intervention/ Komparator:

- Molecular Targeted Agents Plus Chemotherapy

Endpunkte:

PFS, OS, ORR, rate of grade ≥ 3 adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2000 to September 2015 (PubMed and Embase)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (N=7.440 Patienten)

Charakteristika der Population:

Among them, the types of molecular targeted agents include anti-VEGF agent,^{4,12,21,22,25,26} EGFR inhibitor,^{13,20,24} DR5 inhibitor,¹⁴ IGF1R inhibitor,¹⁴ and Ang-Tie2 inhibitor.²³

First Author and Reference	Year	Phase	Median Age, Year (E/C)	Regimen (E/C)	Number of Patients (E/C)	Jadad Score
Taberero ²⁵	2015	III	62 (21-83)/62 (33-87)	FOLFIRI + ramucirumab FOLFIRI + placebo	536/536	5
Masi ²²	2015	III	62 (38-75)/66.5 (38-75)	FOLFIRI/mFOLFOX-6 + bevacizumab FOLFIRI/mFOLFOX-6	92/92	3
Bennouna ¹²	2013	III	63 (27-84)/63 (21-84)	CT + bevacizumab CT	409/411	3
Cohn(a) ¹⁴	2013	II	59 (37-79)/59 (32-80)	FOLFIRI + conatumumab FOLFIRI + placebo	51/52	5
Cohn(b) ¹⁴	2013	II	58 (28-81)/59 (32-80)	FOLFIRI + ganitumab FOLFIRI + placebo	52/52	5
Peeters ²³	2013	II	56 (23-79)/55 (29-79)	FOLFIRI + trebananib FOLFIRI + placebo	95/49	4
Seymour ²⁴	2013	NR	64 (57-70)/63 (56-69)	Irinotecan + panitumumab Irinotecan	230/230	3
Van Cutsem ⁴	2012	III	61 (21-82)/61 (19-86)	FOLFIRI + aflibercept FOLFIRI + placebo	612/614	5
Van Cutsem ²⁶	2011	III	60.5 (21-85)/59.2 (18-81)	FOLFOX4 + PTK/ZK FOLFOX4 + placebo	426/429	5
Peeters ¹³	2010	III	60 (28-84)/61 (29-86)	FOLFIRI + panitumumab FOLFIRI	303/294	3
Sobrero ²⁰	2008	III	61 (23-85)/62 (21-90)	Irinotecan + cetuximab Irinotecan	648/650	3
Giantonio ²¹	2007	III	62.0 (21-85)/60.8 (25-84)	FOLFOX4 + bevacizumab FOLFOX4	286/291	3

Cohn (a) and Cohn (b) came from the same article.
Abbreviations: C = control arm; CT = chemotherapy; E = experimental arm; FOLFIRI = 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan; FOLFOX = infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; NR = not reported.

Qualität der Studien:

- Siehe Tabelle

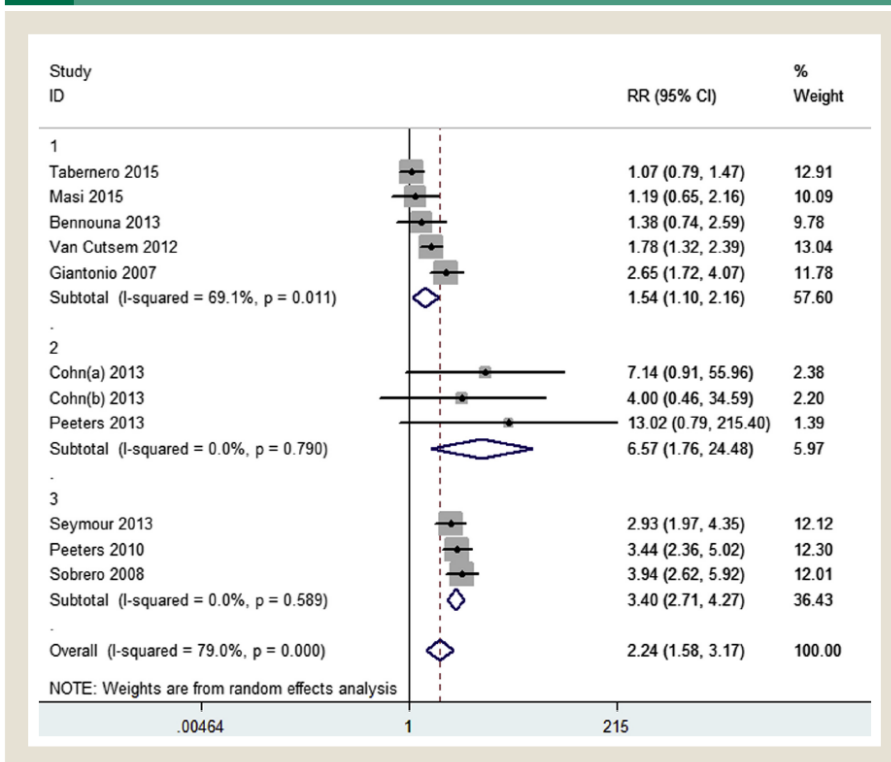
Studienergebnisse:

- PFS (11 Studien)
 - No significant heterogeneity between trials was detected ($I^2 = 39.3\%$; $P = .079$). Thus, the pooled HR for PFS was conducted using a fixed-effects model. The pooled data showed that a targeted agent plus chemotherapy significantly improved PFS (HR, 0.74; 95% CI, 0.70-0.78) more than chemotherapy alone in second-line treatment
 - In accordance with the type of molecular targeted agents, we divided the 11 trials into 3 subgroups: (1) VEGF inhibitor; (2) other pathway inhibitor, and (3) EGFR inhibitor. The addition of a VEGF or an EGFR inhibitor evidently prolonged PFS (HR, 0.74; 95% CI, 0.69-0.79; HR, 0.72; 95% CI, 0.65-0.78, respectively) compared with monotherapy. However, the regimen of another pathway inhibitor plus chemotherapy did not significantly improve PFS (HR, 0.99; 95% CI, 0.75-1.29). There was no significant publication bias (Begg test, $Z = 0.75$; $P = .451$ and Egger test, $Z = 1.27$; $P = 0.233$)
- OS (11 Studien)
 - A fixed-effects model was used to pool the data, since the heterogeneity across the 11 studies was not significant ($I^2 = 30.4\%$; $P = 0,149$). The result indicated that combination therapy significantly prolonged OS compared with monotherapy (HR, 0.88; 95% CI, 0.83-0.93) (Figure 3). However, in the subgroup analysis, it was seen that EGFR or another pathway inhibitor combined with chemotherapy did not significantly improve the OS of mCRC patients (HR, 0.95; 95% CI, 0.86-1.05; HR, 1.01; 95% CI, 0.75-1.36, respectively). The addition of VEGF inhibitor provided a significant OS benefit for patients (HR, 0.84;

95% CI, 0.79-0.90). We also show that no significant publication bias existed (Begg test, $Z = 0.21$; $P = 0.837$ and Egger test, $Z = 0.28$; $P = 0.787$).

- OS (10 Studien)
 - The pooled analysis showed that there was a high heterogeneity among the 10 trials ($I^2=79.0\%$; $P=0.000$). Therefore, a random-effects model was conducted. As Figure 4 illustrates, the patients with mCRC treated with combined therapy had a higher RR than those treated with chemotherapy alone (RR, 2.24; 95% CI, 1.58-3.17).
 - Subgroup analysis revealed that there was a significant difference for each subgroup when comparing the combination arm with the chemotherapy-alone arm (Figure 4).

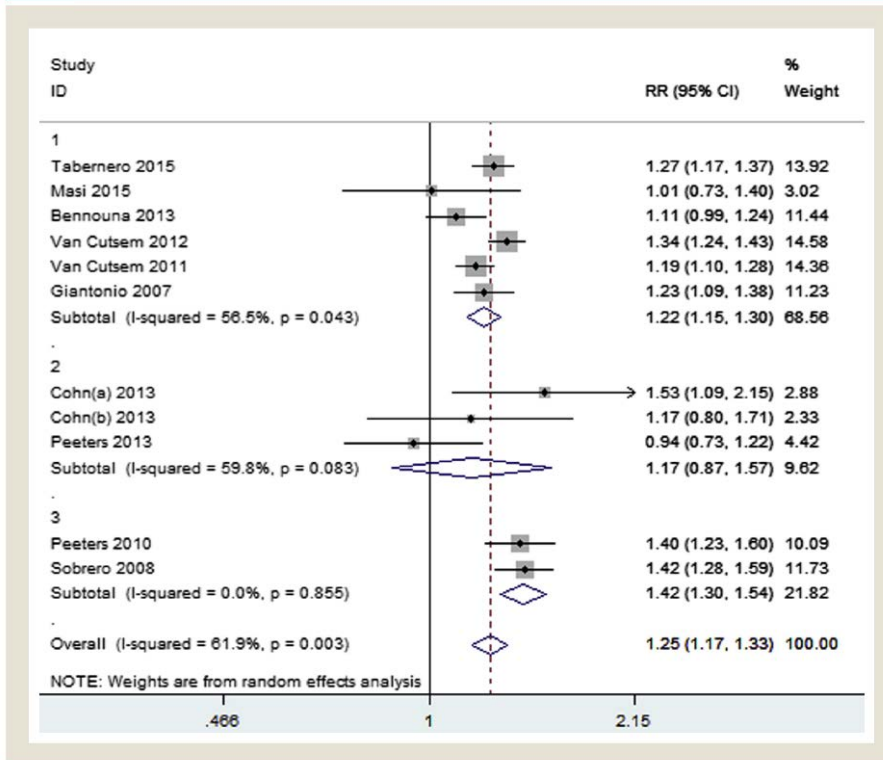
Figure 4 The Forest Plot of ORR Comparing Chemotherapy Plus Molecular Targeted Agent With Chemotherapy Alone. Subgroup 1: Anti-VEGF Agents; 2: Other Pathway Inhibitors; 3: EGFR Inhibitors



Abbreviations: CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; ORR = objective response rate; VEGF = vascular endothelial growth factor.

- Adverse Events (10 Studien)
 - A moderate heterogeneity was detected ($I^2 = 61.9\%$; $P = 0.003$), and the random-effects model was used to analyze this. A higher RR was observed in the arm of chemotherapy plus a targeted agent compared with the control arm (RR, 1.25; 95% CI, 1.17-1.33) (Figure 5). A subgroup analysis suggested that the addition of EGFR inhibitor and VEGF inhibitor to chemotherapy induced a higher RR (Figure 5).

Figure 5 The Forest Plot of Grade ≥ 3 Adverse Events Comparing Chemotherapy Plus Molecular Targeted Agent With Chemotherapy Alone. Subgroup 1: Anti-VEGF Agents; 2: Other Pathway Inhibitors; 3: EGFR Inhibitors



Abbreviations: CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; RR = relative risk; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis showed that an available molecular targeted agent plus chemotherapy improved PFS, OS, and ORR as second-line therapy for mCRC, compared with the chemotherapy-alone group; however, the drug-related toxicities also increased. In addition, further subgroup analyses indicated that VEGF inhibitor in combination with chemotherapy was the most valid treatment option out of those studied on the whole as a second-line therapy for these patients. However, more RCTs on a larger scale are needed to determine valid results for EGFR and other pathway inhibitors.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2019 [16].

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapieempfehlungen für das kolorektale Karzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Aktualisierung der Leitlinie erfolgten eine Recherche in der GIN- Library nach Leitlinien sowie mehrere spezifische Literaturrecherchen zu priorisierten Schlüsselfragen. Eine separate Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (wie für Version 1) erfolgte nicht. Reviews und Meta-Analysen wurden im Rahmen der spezifischen Suchen identifiziert.
- Zum Thema „Einsatz von Angiogenesehemmern und anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom“ wurde eine externe Evidenzaufarbeitung in Auftrag gegeben.
- Die Literaturercherchen wurden in MEDLINE (über Pubmed) durchgeführt. Ergänzend wurden Handsuchen in den Datenbanken Cochrane Clinical Trials Database sowie in den Literaturverzeichnissen der identifizierten Leitlinien und Sekundärliteratur durchgeführt.
- Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung von Evidenztabelle fand zwischen August 2015 und April 2016 statt.

LoE

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

GoR

Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50-75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Sonstige methodische Hinweise

- gültig bis 29.11.2022; 9.1.2019 aktualisierte Kurz- und Langfassung
- In den Empfehlungskästen ist jeweils das Datum der letzten Überarbeitung (2008, 2013 oder 2017) aufgeführt

Empfehlungen zur Wahl der systemischen Therapie in Abhängigkeit von der molekulopathologischen Subgruppe und der Tumorlokalisation

9.8.4. BRAF Mutation

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Liegt eine BRAF-Mutation vor, sollte primär eine möglichst effektive Chemotherapie z. B. mit einer Triplette oder der Einschluss in eine klinische Studie erfolgen.	
Level of Evidence 4	Quellen: [1062, 1119]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine BRAF V600 Mutation wird bei 8-12% der mKRK Patienten beobachtet. Häufiger sind Frauen betroffen, das Erkrankungsalter ist meist höher. Bei etwa zwei Dritteln der Betroffenen ist der Tumor im rechten Kolon lokalisiert; histologisch werden vermehrt muzinöse Subtypen beobachtet.

Klinisch fällt eine höhere Rate an Lymphknotenmetastasierung und Peritonealkarzinose auf. Molekularpathologisch stehen Mikrosatelliteninstabilität und ein „Methylator Phänotyp“ im Vordergrund [1120], [1057]. Die Prognose der Patienten mit BRAF-V600-Mutation ist außerordentlich schlecht, so dass in zahlreichen Studien mediane PFS-Zeiten von weniger als 6 Monaten und mediane Überlebenszeiten von weniger als einem Jahr berichtet werden [1059].

Derzeit wird bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation eine Chemotherapie-Triplette, mit dem FOLFOXIRI-Regime, empfohlen. Diese Empfehlung gründet sich allerdings auf eine Subgruppenanalyse von nur 28 Patienten mit BRAF-Mutation, die im Rahmen der TRIBE-Studie behandelt wurden. Diese erzielten unter einer Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab (n=16) im Vergleich zu FOLFIRI plus Bevacizumab (n=12) deutlich günstigere Outcomedaten: Ein deutlich längeres OS (19,0 vs. 10,7 Monate; HR 0,54), ein längeres PFS (7,5 vs 5,5 Monate; HR 0,57) und eine höhere Remissionsrate (56 % vs 42 %; OR 1,87) [1062]. Einerseits können die Ergebnisse dieser Analyse aufgrund der geringen Fallzahl nur als hypothesengenerierend betrachtet werden, andererseits liegen weitere Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe vor, welche die Effektivität von FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei Vorliegen einer BRAF-Mutation unterstützen [1119].

Ob anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen einer BRAF-Mutation effektiv sind, ist Gegenstand einer kontroversen Debatte. Zwei Meta-Analysen kommen hier zu unterschiedlichen Bewertungen. In der Analyse von Pietrantonio et al. wird durch Gabe von anti-EGFR-Antikörpern keine signifikante Verlängerung von PFS (HR 0,88, p=0,33) oder OS (HR 0,91, p=0,63) gefunden [1059]. Dagegen argumentieren Rowland und Mitarbeiter, dass die Evidenz nicht ausreicht, um definitiv auszuschließen, dass anti-EGFR-Antikörper bei BRAF-Mutation einen anderen Behandlungseffekt haben als bei BRAF Wildtyp [1121].

Letztlich sind die vorliegenden Analysen durch kleine Fallzahlen charakterisiert, die weder für sich genommen noch in der gemeinsamen meta-analytischen Betrachtung definitive Schlussfolgerungen erlauben.

Die Frage nach dem Stellenwert einer Bevacizumab-basierten im Vergleich zu einer Cetuximab-basierten Therapie wurde in einer Subgruppenanalyse der FIRE-3-Studie adressiert. Bei 48 evaluierbaren Patienten mit RAS-wt/BRAF-mut mKRK, war das OS in beiden Therapiearmen kurz und vergleichbar (Median 12.3 vs 13.7 Monate) unabhängig davon, ob Cetuximab oder Bevacizumab zusammen mit FOLFIRI gegeben worden war [1122]. Diese Analyse führte zu der Hypothese, dass gleichermaßen, weder eine anti-EGFR- noch eine anti-VEGF Strategie, in der Lage sind, das therapeutische Ergebnis zu verbessern.

Aufgrund der schlechten Prognose BRAF-mutierter Tumoren können in der Zweitlinientherapie individuelle (derzeit nicht zugelassene) Therapieansätze, z. B. mit einem BRAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor und Anti-EGFR-Antikörper oder wenn möglich die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht gezogen werden [1123].

Referenzen aus Leitlinien:

1062. Cremolini, C., et al., BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol*, 2015. **26**(10): p. 2092-7.

1119. Loupakis, F., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(1): p. 57-63.

Empfehlungen zur Zweitlinientherapie

Empfehlung 1 (GoR: B; LoE: 1b)

9.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Die Effektivität der Zweitlinientherapie ist gewöhnlich deutlich geringer als die der Erstlinientherapie. Die Wahl einer Zweitlinientherapie sollte sich im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vorthherapie richten.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1157-1159]	
	starker Konsens	

Referenzen aus Leitlinien:

1157. Rothenberg, M.L., et al., *Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial.* *J Clin Oncol*, 2003. **21**(11): p. 2059-69.

1158. Rougier, P., et al., *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1407-12.

1159. Cunningham, D., et al., *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1413-8.

Zweitlinientherapie mit anti-VEGF- bzw. anti-VEGFR-Substanzen

Mehrere randomisierte Studien belegen den Nutzen von Bevacizumab (E3200, TML, BEBYP), Aflibercept (VELOUR) und Ramucirumab (RAISE) in der Zweitlinientherapie. Die Therapieeffekte sind in hohem Maße konsistent. Die evaluierbaren Studien zeigen einheitlich, dass eine signifikante Verlängerung von PFS und OS erreicht werden kann, wenn die anti-VEGF Substanzen Bevacizumab oder Aflibercept bzw. der anti-VEGFR-Antikörper Ramucirumab zu einer Zweitlinienchemotherapie hinzugegeben werden. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die absoluten Überlebenszeitgewinne im Vergleich der medianen OS-Zeiten durchwegs moderat sind und überwiegend in einem Bereich von 1-2 Monaten liegen.

Die antiangiogene Therapie ist mit den für sie charakteristischen Nebenwirkungen verbunden. So wurden z.B. bei Zugabe von Aflibercept zu FOLFIRI im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit FOLFIRI folgende Grad 3-4 Nebenwirkungen beobachtet: Hypertonie (19,3% vs 1,5%), Blutungen (2,9% v 1,7%), arterielle thromboembolische Ereignisse (1,8% v 0,5%), und venöse thromboembolische Ereignisse (7,9% v 6,3%). Darüber hinaus wurde z.T. aber auch eine Verstärkung von chemotherapieassoziierten Toxizitäten wie Diarrhoe oder Stomatitis beobachtet [1161].

In ähnlicher Weise wurde auch bei der Kombination des VEGFR-Inhibitors Ramucirumab mit FOLFIRI im Vergleich zur FOLFIRI-Chemotherapie eine Steigerung der Nebenwirkungen festgestellt. Diese betraf insbesondere Grad 3-4 Nebenwirkungen wie Neutropenie (38% vs 23%), Hypertonie (11% vs 3%), Blutungen (1,9% vs 1,5%) oder gastrointestinale Perforationen (1,5% vs 0,6%) [1162].

Tabelle 17: Randomisierte Studien zur Zweitlinientherapie mit anti-VEGF Substanzen

Studie	Vor-behandlung	Regime	N Pat.	ORR (%)	OR (P-Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P-Wert)	OS (Mo)	HR OS (P-Wert)
E3200 (Phase III) [1163]	Fluoropyrimidine and irinotecan (0% Bev)	FOFOX4 + Bev	286	22,7		7.3	0.61	12.9	0.75
		FOLFOX4	291	8.6	(<0.0001)	4.7	(<0.0001)	10.8	(0.0011)
TML (Phase III) [1164]	Chemotherapy (100% Bev)	Chemotherapy + Bev	409	5		5.7	0.68	11.2	0.81
		Chemotherapy	411	4	(n.s)	4.1	(<0.0001)	9.8	(0.0062)
BEBYP (Phase III) [1165]	Chemotherapy (100 % Bev)	Chemotherapy + Bev	92	21		6.8	0.70	15.5	0.77
		Chemotherapy	92	17	(0.573)	5.0	(0.010)	14.1	(0.043)
Chinese (Phase II) [1166]	Oxaliplatin-based (0 % Bev)	FOLFIRI + BEV	65	47.7		8.5	NR	15.2	NR
		FOLFIRI	77	28.5	(<0.001)	5.1		11.3	
VELOUR (Phase III) [1161]	Oxaliplatin-based (30.4% Bev)	FOLFIR + Aflibercept	612	19.8		6.9	0.76	13.5	0.82
		FOLFIRI + Placebo	614	11.1	(0.0001)	4.7	(<0.0001)	12.1	(0.0032)
RAISE (Phase III) [1162]	Fluoropyrimidine and oxaliplatin (100% Bev)	FOLFIRI + Ramucirumab	536	13.4		5.7	0.79	13.3	0.84
		FOLFIRI + Placebo	536	12.5	(0.63)	4.5	(0.0005)	11.7	(0.0219)

Legende: Cape, Capecitabin; Bev, Bevacizumab; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responderate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben;

Referenzen aus Leitlinien:

1161. Van Cutsem, E., et al., Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 2012. 30(28): p. 3499-506.
1162. Taberero, J., et al., Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(5): p. 499-508.
1163. Giantonio, B.J., et al., Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 2007. 25(12): p. 1539-44.
1164. Bennouna, J., et al., Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(1): p. 29-37.
1165. Masi, G., et al., Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 724-30.
1166. Cao, R., et al., A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*, 2015. 32(1): p. 325.

Zweitlinientherapie mit anti-EGFR Substanzen

Randomisierte Studien belegen den Nutzen von Panitumumab und Cetuximab in der Zweitlinientherapie. Diese Medikamente können daher entsprechend ihrer Zulassung nach Durchlaufen der Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Zwei randomisierte Studien (EPIC und 181-Studie) belegen die Effektivität der anti-EGFR Substanzen Cetuximab und Panitumumab in der. Beide Studien zeigen eine signifikante Steigerung von ORR und PFS, wenn anti-EGFR Substanzen in der Zweitlinientherapie zu einer FOLFIRI-Chemotherapie hinzugefügt werden. Allerdings wurde in keiner der Studien ein signifikanter Überlebensgewinn erreicht (Tabelle 18).

Eine typische Nebenwirkung der anti-EGFR Therapie ist das akneiforme Exanthem, welches z.B. in der EPIC-Studie in einer Gesamthäufigkeit von 81,2% und einer Grad 3-4 Inzidenz von 8,2 % auftrat. Auch bei Gabe von anti-EGFR-Substanzen wird eine Steigerung der chemotherapieassoziierten Toxizität z. B. der Diarrhoe (28,4 % vs 15,7 %) beobachtet [1167]. In der EPIC-Studie war die Gabe von Cetuximab mit einer signifikanten Steigerung des "global health" Scores verbunden. Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass die üblichen Instrumente zur Analyse der Lebensqualität, wie der EORTC QLQ-C30 Fragebogen, keinen exanthemrelevanten Score beinhalten und daher nicht geeignet sind, diesbezügliche Bewertungen zu untersuchen [1167].

Tabelle 18: Randomisierte Studien zur Zweitlinientherapie mit anti-EGFR Substanzen

Studie	Vor- behandlung	Regime	N Pat.	ORR	OR (P-Wert)	PFS	HR PFS (P)	OS	HR OS (P)
EPIC [1167]	Fluoropyrimidin + Oxaliplatin	FOLFIRI + Cet FOLFIRI	648 650	16.4 4.2	NR (<0.0001)	4.0 2.6	0.692 (<0.0001)	10.7 10.0	0.975 (0.71)
191** [1168]	Fluoropyrimidin- basierte Therapie (66% Oxaliplatin 19 % Bev)	FOLFIRI + Pani FOLFIRI	303 294	35 10	(<0.001)	5.9 3.9	0.73 (0.004)	14.5 12.5	0.85 (0.12)

Legende: *unselektierte Patienten; **KRAS Wildtyp; Cet, Cetuximab; Bev, Bevacizumab; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responderate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben

Referenzen aus Leitlinien:

1167. Sobrero AF, F.L., Rivera F, et al. , Phase III trial of Cetuximab plus Irinotecan after Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 26: 2311-2319, 2008.
1168. Peeters, M., et al., Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(31): p. 4706-13.

9.11. Therapiesequenz

9.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit RAS Wildtyp Tumoren ist die Lokalisation des Primärtumors eine wichtige Determinante in der Beurteilung der optimalen Therapiesequenz (siehe 9.8.2.). Bei Patienten mit linksseitigem mKRK und RAS Wildtyp sollte in der Erstlinientherapie ein anti-EGFR-AK in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen. In dieser Konstellation kommt eine anti-VEGF Therapie erst ab der Zweitlinie in Betracht.	
Level of Evidence 2b	Quellen: [1130][1131]	
	Konsens	

9.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit rechtsseitigem mKRK und RAS Wildtyp sollten in der Erstlinientherapie keine anti-EGFR-AK in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence 2b	Quellen: [1130][1131]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Abgesehen von der Lokalisation des Primärtumors (siehe 9.8.2) gibt es derzeit keine konkret belastbare Evidenz, die eine optimale Sequenz molekularbiologisch gezielter Substanzen zwingend belegt. Die bisher verfügbaren Daten kommen überwiegend (I) von theoretischen molekularbiologischen Abhandlungen / Erwägungen, (II) von mehr oder minder ungeplanten Erfassungen von Zweitlinientherapien nach Erstlinien-randomisation (FIRE-3, CALGB, PEAK) oder (III) von ebenso ungeplanten retrospektiven Erfassungen der Erstliniensituation in randomisierten Zweitlinientherapien (TML, VELOUR; PRIME, PEAK).

Referenzen aus Leitlinien:

1130. Gruenberger, T., et al., Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 702-8.
 1131. Maughan, T.S., et al., Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 2011. 377(9783): p. 2103-14.1167.
 Sobrero AF, F.L., Rivera F, et al. , Phase III trial of Cetuximab plus Irinotecan after Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 26: 2311-2319, 2008.

Fortführung der anti-VEGF Therapie in der Zweitlinienbehandlung

Die klinischen Daten der TML-Studie belegen, dass bei unselektierten mKRK Patienten die Fortführung einer anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab nach Progression unter einer Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie eine effektive Behandlungsstrategie darstellt. Patienten, die in der Zweitlinientherapie Bevacizumab plus Chemotherapie erhielten, zeigten im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ein längeres medianes Gesamtüberleben 11,2 Monate (95% CI, 10,4-12,2) für Bevacizumab plus Chemo-therapie und 9,8 Monate (95% CI, 8,9-10,7) für Chemotherapie allein (HR 0.81, p=0.0062) [1164].

Die häufigsten, in der TML-Studie berichteten, Grad 3-5 Nebenwirkungen waren Neutropenie (16% vs 13%), Diarrhoe (10% vs 8%) und Asthenie (6% vs 4%). Unter der Behandlung mit Bevacizumab plus Chemotherapie traten im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Chemotherapie folgende Grad 3–5 Ereignisse häufiger auf: Blutungen/Hämorrhagie (2% vs <1%), gastrointestinale Perforationen (2% vs <1%) und venöse thromboembolische Ereignisse (5% vs 3%).

Fortführung der anti-EGFR Therapie in der Zweitlinienbehandlung

Die CAPRI-GOIM-Studie untersuchte KRAS-Wildtyp mKRK Patienten, die nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRI plus Cetuximab im randomisierten Vergleich entweder FOLFOX plus Cetuximab oder nur FOLFOX erhielten. Die Fortführung der Behandlung mit Cetuximab über die Progression hinaus (experimenteller Arm) führte in der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten zu einer nicht signifikanten Verlängerung des PFS (6,4 vs 4,5 Monate, $p=0,19$). Dagegen wurde bei Patienten mit KRAS, NRAS, BRAF und PIK3CA Wildtyp Tumoren im experimentellen Arm eine signifikante Verlängerung des 2nd-line PFS (HR, 0,56, $p=0,025$) beschrieben, für das Gesamtüberleben wurde bei kleiner Fallzahl ($n=66$) das Signifikanzniveau nicht erreicht (HR, 0,57, $p=0,056$) [1169].

Sequenzieller Einsatz von anti-EGFR und anti-VEGF-Therapie

Retrospektive klinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine anti-EGFR Therapie dann weniger wirksam ist, wenn ihr eine anti-VEGF-Therapie voranging ([1170]). Präklinische Daten stützen diese Hypothese [1171] [1172]).

In der FIRE-3 Studie konnte nach initialer anti-EGFR Therapie eine deutlich längere anti-VEGF Therapie in der Zweitlinienbehandlung gezeigt werden als dies in der umgekehrten Sequenz der Fall war [1040]. Während die Kombination von Panitumumab mit einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinientherapie (PEAK-Studie) deutlich effektiver war als die Bevacizumab-basierte Vergleichstherapie [1109], so konnte dieser Effekt in der Zweitlinientherapie (SPIRITT-Studie) nach Bevacizumab-Vorbehandlung nicht reproduziert werden [1173]. Vergleichbare Daten wurden auch in der Prodige 18 UNICANCER GI Studie erhoben, die KRAS-wt mKRK Patienten nach Progression unter einer Bevacizumab-baiserten Chemotherapie untersuchte. Die Fortführung von Bevacizumab in Kombination mit einer „crossover“ Chemotherapie war mit einem (nicht statistisch signifikant) längeren medianen PFS und OS verbunden als die Behandlung mit Cetuximab plus Chemotherapie [1174]. Bisher sind die Ergebnisse dieser Studie allerdings nur in Abstractform verfügbar.

Während die verfügbaren Daten die Sequenz einer anti-VEGF- gefolgt von einer anti-EGFR-Therapie als eher ungünstig erscheinen lassen, so steht eine letztendliche Bewertung, die auch die Tumorlokalisierung mit einbezieht, noch aus.

Die Daten der 181-Studie (FOLFIRI +/- Panitumumab) sprechen dafür, dass die anti-EGFR Therapie in der Zweitlinienbehandlung bei linksseitigen Primärtumoren effektiver ist als bei rechtsseitigen [1175]. Dies drückt sich bei linksseitigen RAS-Wildtyp Tumoren in günstigeren Effektivitätsparametern hinsichtlich ORR (50% vs 13%), PFS (8,0 vs 4,8 Monate) und OS (20,1 vs 10,3 Monate) aus.

Referenzen aus Leitlinien:

1040. Modest, D.P., et al., 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. *J Clin Oncol*, 2015. 33(32): p. 3718-26.

1164. Bennouna, J., et al., Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(1): p. 29-37.

1169. Ciardiello, F., et al., Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol*, 2016. 27(6): p. 1055-61.

1171. Wainberg, Z.A. and A. Drakaki, The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors. *Expert Opin Biol Ther*, 2015. 15(8): p. 1205-20.

1172. Zaniboni, A. and V. Formica, The Best. First. Anti-EGFR before anti-VEGF, in the first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: from bench to bedside. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016. 78(2): p. 233-44.

1173. Hecht JR, C.A., Dakhil SR, et al. , SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). . *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31: p. 4_suppl, 454 - 454.

1174. Hiret S, B.C., Bertaut A, et al. , Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 – UNICANCER GI). . J Clin Oncol 2016. 34: p. suppl; abstr 3514.
1175. Peeters, M., et al., Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clin Cancer Res, 2015. 21(24): p. 5469-79.

Empfehlungen zur Chemotherapie in späteren Therapielinien

Empfehlung 1 (GoR: B; LoE: 1b)

9.12.2. Effektivität von Trifluridin/Tipiracil

9.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Trifluridin/Tipiracil sollte bei Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien/Antikörper durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind, eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1179, 1180]	
	Konsens	

Empfehlung 1 (GoR: B; LoE: 1b)

9.12.3. Regorafenib

9.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Regorafenib kann bei mit allen verfügbaren Chemotherapien/Antikörpern vorbehandelten Patienten eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1181, 1182]	
	Konsens	

Referenzen aus Leitlinien:

1179. Mayer, R.J., et al., *Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(20): p. 1909-19.
1180. Yoshino, T., et al., *TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(10): p. 993-1001.
1181. Li, J., et al., *Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(6): p. 619-29.
1182. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2013. 381(9863): p. 303-12.

Empfehlungen zur Re-Induktion / Re-„challenge“

Die Reinduktion von antineoplastischen Substanzen, deren Effektivität in frühen Therapielinien nachgewiesen wurde, ist zwar eine in der Onkologie bewährte Therapiestrategie, Nachweise für die klinische Effektivität dieses Vorgehens sind jedoch limitiert.

Santini und Mitarbeiter untersuchten im Rahmen einer kleinen Studie (n=39) die Effektivität einer „Re-challenge“ mit Cetuximab. Patienten, die auf eine Cetuximab-basierte Erstlinientherapie mit einer CR, PR oder SD >6 Monate angesprochen hatten und unter einer Cetuximab-freien „window therapy“ progredient waren konnte mit einer erneuten Cetuximab-basierten Therapie eine ORR von 54% und ein PFS von 6.6 Monaten erreicht werden [1183].

Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl der Studie können diese Daten derzeit nur als hypothesengenerierend betrachtet werden.

Referenzen aus Leitlinien:

1183. Santini, D., et al., *Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance?* Ann Oncol, 2012. **23**(9): p. 2313-8.

Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party, 2017 [5].

Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and **management of colorectal cancer.**

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These draft clinical practice guidelines are a revision and update of the 2005 Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. The guideline was originally developed in 1999.

The guideline project commenced in December 2014, and in June 2015 the National Health and Medical Research Council (NHMRC) agreed to consider approving the guideline, provided it was developed according to NHMRC procedures and requirements.

MANAGEMENT OF NON-RESECTABLE LOCALLY RECURRENT DISEASE AND METASTATIC DISEASE

- What is the impact of different liver directed therapies in patients with incurable metastatic colorectal cancer?

THE ROLE OF SYSTEMIC THERAPIES IN NON-RESECTABLE METASTATIC DISEASE

- No clinical questions answered by systematic review for systemic therapies chapter.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- cut-off date of 31 August 2016

LoE/ GOR

NHMRC APPROVED RECOMMENDATION TYPES AND DEFINITIONS	
TYPE OF RECOMMENDATION	DEFINITION
Evidence-based recommendation	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
Consensus-based recommendation	A recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify admissible evidence on the clinical question
Practice point	A recommendation on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic review, based on expert opinion and formulated by a consensus process

SOURCE: National Health and Medical Research Council. Procedures and requirements for meeting the NHMRC standard for clinical practice guidelines. Melbourne: National Health and Medical Research Council, 2011

EVIDENCE-BASED RECOMMENDATION GRADES	
GRADE OF RECOMMENDATION	DESCRIPTION
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

SOURCE: National Health and Medical Research Council. NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2009. Available from: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/guidelines/developers/nhmrc_levels_grades_evidence_120423.pdf.

Sonstige methodische Hinweise

- Last updated: January 2018

Molecular pathology and biomarkers – implications for systemic therapy

Practice point?

The BRAF mutation status should ideally be performed at the time of diagnosis of metastatic colorectal cancer, as this represents a distinct biologic subtype.

Practice point?

The presence of a BRAF mutation in metastatic colorectal cancer is considered a poor prognostic marker.

Practice point?

BRAF mutation status in combination with testing for DNA mismatch repair deficiency can assist in the identification of a germline versus somatic cause of DNA mismatch repair deficiency.

Practice point?

The preponderance of the available evidence is that response to EGFR-targeted agents is less likely in patients whose tumours harbour a BRAF mutation.

Practice point?

Metastatic colorectal cancer patients with a BRAF mutation should be considered for a clinical trial where available or triplet chemotherapy if suitable.

Referenzen aus Leitlinien

- Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009 Aug 18;101(4):715-21 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>
- Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013 Aug 7;105(15):1151-6 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878352>.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011 Jun 18;377(9783):2103-14 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.
- 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 Oct 15;117(20):4623-32 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21456008>.
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014 Oct 15;20(20):5322-30 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139339>.
- Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, Chen DF, Zhong QH, Wang L, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e65995 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776587>.
- Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015 Mar;51(5):587-94 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558>.
- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015 Jun 9;112(12):1888-94 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989278>.
- Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, Hamid O. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015 Sep 21 [cited 2015 Sep 21];33(34):4023-4031. Abstract available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669588/>.
- Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012 Mar;2(3):227-35 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448344>.
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015 Aug 20;373(8):726-36 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287849>.
- Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012 Jan 26;483(7387):100-3 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281684>.

R.B. Corcoran, T. André, T. Yoshino, J.C. Bendell, C.E. Atreya, J.H.M. Schellens, M.P. Ducreux, A. McRee, S. Siena, G. Middleton, M. Gordon, Y. Humblet, K. Muro, E. Elez, R. Yaeger, R. Sidhu, M. Squires, S. Jaeger, F. Rangwala, E. Van Cutsem. Efficacy and circulating tumor DNA (ctDNA) analysis of the BRAF inhibitor dabrafenib (D), MEK inhibitor trametinib (T), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 27 (suppl_6): 455O. <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdw370.04/2799194/Efficacy-and-circulating-tumor-DNA-ctDNA-analysis.>; 2016.

Bettstetter M, Dechant S, Ruemmele P, Grabowski M, Keller G, Holinski-Feder E, et al. Distinction of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic microsatellite-unstable colorectal cancer through quantification of MLH1 methylation by real-time PCR. *Clin Cancer Res* 2007 Jun 1;13(11):3221-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545526>.

Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espin E, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005 Jun 2;24(24):3995-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15782118>.

Loughrey MB, Waring PM, Tan A, Trivett M, Kovalenko S, Beshay V, et al. Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2007;6(3):301-10 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453358>.

Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol* 2015 Oct;26(10):2092-7 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26153495>.

Systemic options for second-line treatment

✓ Practice point?

Patients who did not receive bevacizumab as part of first-line therapy should be considered for bevacizumab in second-line therapy, in combination with a second-line cytotoxic regimen.

✓ Practice point?

Patients who received bevacizumab as part of the first-line regimen and have RAS wild-type (BRAF wild-type) metastatic colorectal cancer should be considered for combination EGFR monoclonal antibodies with FOLFIRI/irinotecan.

✓ Practice point?

Patients who received a first-line oxaliplatin-containing regimen should be switched to an irinotecan-containing regimen, and vice versa.

✓ Practice point?

Patients who experience disease progression during first-line 5FU monotherapy should be offered an irinotecan or oxaliplatin-containing regimen if they have adequate performance status.

Referenzen aus Leitlinien

- 1 Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study*. *J Clin Oncol* 2004 Jan 15;22(2):229-37 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>.
- 2 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al. *Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma*. *J Clin Oncol* 2008 Oct 1;26(28):4544-50 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824706>.
- 3 Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. *Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial*. *Lancet* 2007 Jul 14;370(9582):135-42 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036>.
- 4 Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. *Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2007 Jul 14;370(9582):143-52 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630037>.
- 5 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. *J Clin Oncol* 2004 Apr 1;22(7):1209-14 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
- 6 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer*. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2040-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.
- 7 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. *Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2007 May 1;25(13):1658-64 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
- 8 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. *Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2010 Nov 1;28(31):4706-13 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.

- 9 Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. *Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial.* Lancet Oncol 2013 Jul;14(8):749-59 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725851>.
- 10 Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. *EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2008 May 10;26(14):2311-9 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>.
- 11 Sandrine Hiret, Christophe Borg, Aurelie Bertaut, Olivier Bouche, Antoine Adenis, Gael Deplanque, Eric Francois, Thierry Conroy, Francois Ghiringhelli, Gaetan Des Guetz, Jean-François Seitz, Pascal Artru, Trevor Stanbury, Marc G. Denis, Jaafar 10 Bennouna. *Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 –UNICANCER GI).* J Clin Oncol; 2016.
- 12 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.* J Clin Oncol 2007 Apr 20;25(12):1539-44 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997>.
- 13 Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. *Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol 2013 Jan;14(1):29-37 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168366>.
- 14 Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. *Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial.* Ann Oncol 2015 Apr;26(4):724-30 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600568>.
- 15 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. *Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.* J Clin Oncol 2012 Oct 1;30(28):3499-506 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
- 16 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. *Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study.* Lancet Oncol 2015 May;16(5):499-508 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877855>.

Systemic options for Third-line treatment

✓ Practice point?

Patients with mCRC considering treatment in the third-line setting have limited therapeutic options and typically have reduced quality of life; therefore physicians must carefully balance any efficacy benefit associated with therapy with its toxicity profile.

✓ Practice point?

Cetuximab or panitumumab treatment should be considered in patients with RAS wild-type and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer not previously treated with these agents, taking into account the following:

- + Cetuximab and Panitumumab are equally effective as single agents.
- + Cetuximab in combination with irinotecan is more active than cetuximab alone in patients refractory to irinotecan with adequate performance status to receive combination therapy.

✓ Practice point?

If available, regorafenib or trifluridine/tipiracil can be considered for patients with metastatic colorectal cancer refractory to all standard available therapies.

✓ Practice point?

Patients receiving third-line therapy should be offered participation in clinical trials, wherever available.

✓ Practice point?

Symptom burden is often high in patients with mCRC especially as the disease progresses. Early palliative care intervention should be considered for all patients with mCRC as they can improve the quality of life of patients with cancer.

Referenzen aus Leitlinien

- 1 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2040-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.
- 2 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015 May;16(5):499-508 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877855>.
- 3 El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol* 2011 May;9(3):87-94 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702398>.
- 4 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jul 22;351(4):337-45 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
- 5 Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyan S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007 Sep 1;110(5):980-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671985>.
- 6 Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014 May;15(6):569-79 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739896>.
- 7 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004 Apr 1;22(7):1209-14 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
- 8 Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Jun;16(6):619-29 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981818>.
- 9 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015 May 14;372(20):1909-19 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970050>.
- 10 Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, Sumizawa T, Tani A, Nishimoto K, et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res* 1999 Apr 15;59(8):1911-6 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213500>.
- 11 Mayer R, Ohtsu A, Yoshino T, et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstr 634.

Asmis T et al., 2014 [3].

Cancer Care Ontario (CCO)

Strategies of Sequential Therapies in Unresectable, Metastatic Colorectal Cancer Treated with Palliative Intent.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

QUESTION

What is the impact of different strategies of sequential and combination chemotherapy on efficacy (including overall survival), toxicity and quality of life in unresectable metastatic colorectal cancer treated with palliative intent?

TARGET POPULATION

These recommendations apply to adult patients (≥ 18 years old) with unresectable metastatic colorectal cancer. The cytotoxic agents covered in this guideline include initial fluoropyrimidine (5-FU or capecitabine) either alone or in combination, irinotecan and oxaliplatin.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The MEDLINE (2000 through July [week5] 2013) and EMBASE (2000 through week 32 2013) databases were searched for relevant evidence. The year 2000 was chosen as the starting point as it predates the approval of irinotecan and oxaliplatin for use in metastatic colorectal cancer. The full MEDLINE and EMBASE literature search strategies can be found in Appendix 3). The reference lists from retained articles were also searched for additional relevant trials. In addition, the proceedings of the 2004-2013 American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the 2002-2012 European Society of Medical Oncology (ESMO) annual meetings were searched for abstract reports of relevant studies.

LoE/ GoR

- Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen (in Evidenztabelle dargestellt)

RECOMMENDATIONS AND KEY EVIDENCE

Planned sequential chemotherapy and upfront combination chemotherapy are both acceptable standards of care. While there is a statistically significant difference in overall survival in favour of combination chemotherapy, the magnitude of the difference between the two strategies may not be clinically significant. Furthermore, sequential therapies may reduce upfront toxicities. Therefore, choice of treatment should be made on a case-by-case basis based on considerations that include patient and tumour characteristics, toxicity of each strategy and patient preference.

Sequential chemotherapy consists of a fluoropyrimidine monotherapy followed by either:

- another monotherapy with irinotecan OR
- combination chemotherapy consists of a doublet of a fluoropyrimidine with irinotecan or oxaliplatin

Combination chemotherapy consists of an upfront doublet of a fluoropyrimidine with irinotecan or oxaliplatin.

QUALIFYING STATEMENTS

- The FOCUS (2) trial is the largest trial of the five included trials. The individual hazard ratio for the FOCUS (2) trial only includes two arms of this trial. Therefore, one third of the data from this trial is missing from the overall meta-analysis of the five trials.
- Based on the results of this systematic review, patients should have access to all effective cytotoxic drugs using a sequential strategy.
- Combination chemotherapy may be more appropriate for patients with rapidly progressing, very symptomatic or bulky life-threatening visceral disease given their higher overall response rates.
- The studies included in this systematic review were done in an era prior to the use of biologics in the treatment of mCRC. Definitive statements about the integration of biologics into a sequential strategy cannot be made at this time.

Referenzen aus Leitlinien

1. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9582):135-42.
2. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. [Erratum appears in *Lancet*. 2007;370(9587):566]. *Lancet*. 2007;370(9582):143-52.
3. Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, Utracka-Hutka B, Zaluski J, Glynne-Jones R, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(2):244-50.
4. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne P-L, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1032-44.
5. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*. 2011;377(9779):1749-59.

Berry S et al., 2018 [4].

Cancer Care Ontario (CCO)

Continuous versus Intermittent Chemotherapy Strategies in Inoperable, Advanced Colorectal Cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

QUESTION

What is the impact of intermittent strategies of administering systemic therapy on length and quality of survival in patients with untreated, unresectable metastatic colorectal cancer?

TARGET POPULATION

These recommendations apply to adult patients (≥ 18 years old) with inoperable, advanced (Stage IV) colorectal cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The MEDLINE (2000 through July [week4] 2013) and EMBASE (2000 through week 30 2013) databases were searched for relevant evidence. The full MEDLINE and EMBASE literature search strategies can be found in Appendix 3. The reference lists from retained articles were also searched for additional relevant trials. In addition, the proceedings of the 2000-2013 American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the 2000-2012 European Society of Medical Oncology (ESMO) annual meetings were searched for abstract reports of relevant studies.

LoE/ GoR

- Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen (in Evidenztabelle dargestellt).

RECOMMENDATIONS AND KEY EVIDENCE

Intermittent strategies of administering first-line systemic therapies to patients with unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) do not result in a statistically significant reduction in overall survival and either improve or maintain quality of life compared to continuous administration of therapy. Patients who want a break from treatment can be reassured that intermittent strategies of administering first-line therapy are a reasonable alternative to continuous administration. Intermittent systemic treatment strategies should be part of an informed discussion of treatment options for this group of patients.

QUALIFYING STATEMENTS

- Given that the trials included in this systematic review included a variety of maintenance strategies, a definitive recommendation regarding an optimal maintenance strategy is not possible. However, our analyses of strategies that did not use any maintenance systemic therapy did not demonstrate any statistically significant detriment in overall survival. Therefore, this approach may be preferred by patients, as it offers them a complete break from treatment.
- All but one of the intermittent strategies offered 12 to 18 weeks of induction treatment and were monitored with imaging at least every 8 to 12 weeks during the intermittent phase of treatment, with reintroduction of the induction chemotherapy at disease progression. These represent reasonable guidelines to consider when using an intermittent strategy, but adaptation of a strategy to individual circumstances should always be considered. A longer induction period or closer clinical monitoring of patients on maintenance therapy or chemotherapy-free interval might be appropriate for patients with very bulky or symptomatic disease. For some patients like this, an intermittent strategy may not be appropriate.
- Five of the seven trials that contributed to the meta-analyses were based on treatments with FOLFOX chemotherapy, one of the commonly used first-line chemotherapy regimens for mCRC in Ontario. The other two trials included in the meta-analyses used fluoropyrimidine monotherapy or FOLFIRI as induction chemotherapy regimens. Given the acceptability of fluoropyrimidine monotherapy as one of the options for first-line therapy (see EBS #2-5) and the accepted equivalence of FOLFIRI and FOLFOX as first-line therapies (11,12), extrapolation of our conclusions to all commonly used induction chemotherapy regimens is reasonable.
- During maintenance therapy or a chemotherapy-free interval, best supportive care should be continued for patients.

Referenzen aus Leitlinien

1. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour MT, Topham C, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2003;361(9356):457-64.
2. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):394-400.
3. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, Ansari RH, Alberts SR, Chowhan NM, et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcePT trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(15_suppl):4010.
4. Alexopoulos CG, Kotsori AA. Continuous versus intermittent chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *J. Clin Oncol*. 2006;24(18_suppl):3582.
5. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5727-33.
6. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):642-53.
7. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1236-42.

8. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist*. 2012;17(1):15-25.
9. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1755-62.
10. Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, et al. Bevacizumab (BEV) plus capecitabine as maintenance therapy after initial treatment with BEV plus XELOX in previously untreated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Mature data from STOP and GO, a phase III, randomized, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(15_suppl):3565.
11. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
12. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866-75.

Glynne-Jones R et al., 2017 [13].

European Society for Medical Oncology (ESMO)

ESMO Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Treatment recommendations for rectal cancer.

Methodik

These Clinical Practice Guidelines were developed in accordance with the ESMO standard operating procedures for Clinical Practice Guidelines development <http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>. The relevant literature has been selected by the expert authors. A summary of key recommendations is given in Table 8. Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in Table 9. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO Faculty. This manuscript has been subjected to an anonymous peer review process.

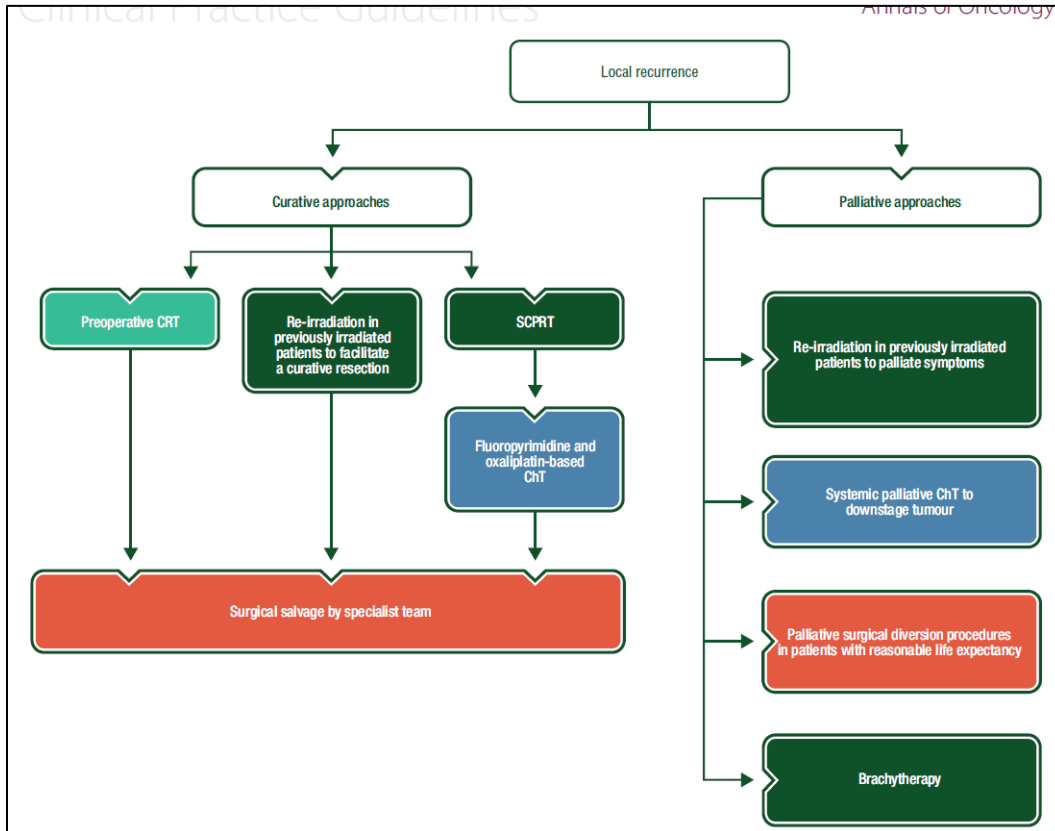
LoE/ GoR

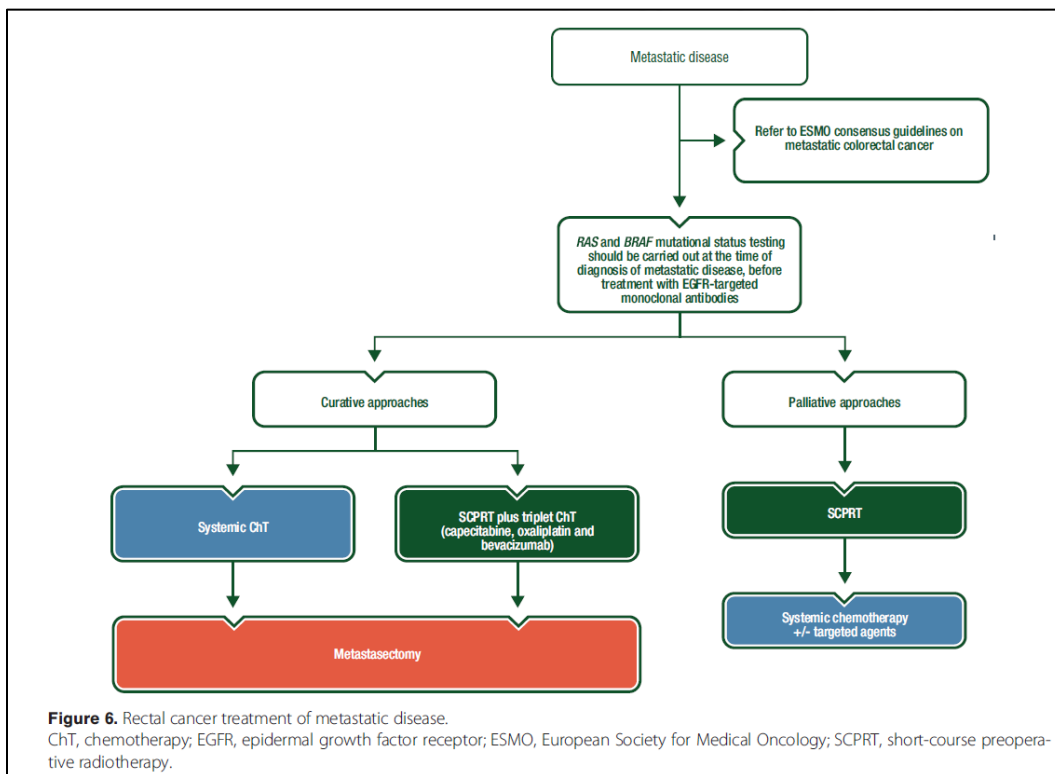
Table 9. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System ^a)	
Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, . . .), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
^a By permission of the Infectious Diseases Society of America [108].	

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Da die Leitlinie ein Teil des Anwendungsgebietes umfasst und Bezug nimmt auf die ESMO LL zum metastasierten Kolorektalkarzinom (siehe Ausführungen unten), wird diese ergänzend dargestellt.

Empfehlungen





Van Cutsem E et al., 2016 [23].

European Society for Medical Oncology (ESMO)

ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer

Siehe auch: Van Cutsem E et al., 2014 [24].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These ESMO Consensus Guidelines therefore aim to reflect the diagnostic, therapeutic and strategic improvements which have contributed to the current 'state-of-the-art' treatment approaches and to provide guidance for the comprehensive management of patients with mCRC going forward.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- In 2014, the ESMO Guidelines Committee decided to update the clinical recommendations for mCRC using a consensus conference approach. An international panel of experts in the management of patients with CRC, from a range of diagnostic and therapeutic disciplines, was convened in Zurich in December 2014 to update the existing ESMO Consensus Guidelines for the management of patients with colon and rectal cancer [3]. A set of pre-formulated topics was prepared and three working groups convened in the areas of:
 - (i) molecular pathology and biomarkers;
 - (ii) local and ablative treatment (LAT) [including surgery and the management of patients with oligometastatic disease (OMD)];
 - (iii) the treatment of metastatic disease.

- Each panel member was assigned to one of the above working groups. Three consensus conference chairs (EVC, AC and DA) were also appointed. Before the consensus conference, clinically relevant questions were identified for each working group. Each working group was responsible for reviewing relevant literature in order to draft preliminary recommendations relating to each of their assigned questions. No systematic literature search was undertaken. The experts in each group were invited to submit their recommendations in advance to structure the on-site discussions.
- During the conference, in parallel sessions, the three working groups discussed and reached agreement on recommendations relating to each of their assigned questions. Recommendations from each group were then presented to the entire panel of experts, where they were discussed and modified as required until consensus was reached.

LoE/ GoR

Table 1. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America—United States Public Health Coding System* [1])	
Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (low methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies of case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk of the disadvantages (adverse events, costs, ...) optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
*By permission of the Infectious Diseases Society of America.	

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Therapie für Patienten mit BRAF-V600E-mutierten KRK, wird die LL ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Empfehlung 1 (second-line)

- Patients who are bevacizumab naïve should be considered for treatment with an antiangiogenic (bevacizumab or aflibercept) second line [I, A]. The use of aflibercept should be restricted to combination with FOLFIRI for patients progressing on an oxaliplatin-containing regimen [I, A].
- Patients who received bevacizumab first line should be considered for treatment with:
 - Bevacizumab post-continuation strategy [I, A].
 - Aflibercept or ramucirumab (in combination with FOLFIRI) when treated in first line with oxaliplatin [I, A].
 - EGFR antibodies in combination with FOLFIRI/irinotecan for patients with RAS wild-type (BRAF wild-type) disease

- Relative benefit of EGFR antibodies is similar in later lines compared with second line [II, A].
- Patients who are fast progressors on first-line bevacizumab containing regimens should be considered for treatment with aflibercept or ramucirumab (only in combination with FOLFIRI) [II, B], and—in the case of patients with RAS wildtype disease and no pre-treatment with anti-EGFR therapy—EGFR antibody therapy, preferably in combination with chemotherapy [II, B].

Empfehlung 2 (third line)

- In RAS wild-type and BRAF wild-type patients not previously treated with EGFR antibodies, cetuximab or panitumumab therapy should be considered
 - Cetuximab and panitumumab are equally active as single agents [I, A].
 - The combination of cetuximab with irinotecan is more active than cetuximab alone, in irinotecan refractory patients [II, B]
 - There is no unequivocal evidence to administer the alternative EGFR antibody, if a patient is refractory to one of the EGFR antibodies [I, C].
- Regorafenib is recommended in patients pre-treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and in RAS wild-type patients with EGFR antibodies [I, B].
 - Regorafenib is superior to placebo in terms of OS, although there are toxicity concerns in frail patients.
- Trifluridine/tipiracil is recommended for patients pretreated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and in RAS wild-type patients with EGFR antibodies [I, B].

Empfehlung 3 (consensus recommendations on the use of cytotoxics and biologicals in the first- and subsequent-line treatment of patients with mCRCthird line)

Systemic therapy choices according to the Zurich treatment algorithm for patients with unresectable metastatic disease (excluding those with oligometastatic disease) **Siehe Anhang 1**

Salvatore L et al., 2017 [21].

Italian Medical Oncology Association (AIOM)

Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Italian Medical Oncology Association (AIOM) has developed evidence-based recommendations to help oncologists and all professionals involved in the management of patients with metastatic colorectal cancer in their daily clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The AIOM guidelines working group includes professionals from across the country with different professional skills, such as medical oncologists, surgeons, radiation oncologists and molecular biologists, which facilitated the analysis of scientific issues as well as different logistic and regulatory aspects in different regions.

- A systematic review of the literature was carried out and every 2 months conference calls between authors were held. During the final consensus meeting, a preliminary report was prepared and sent to reviewers for peer review.
- The guidelines were revised by several opinion leaders in CRC and by different scientific societies
- The final report, including the accepted recommendations of the reviewers, was eventually published online on the AIOM website.
- Each recommendation has been made based on the guidelines prescribed by the
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- The quality of evidences according to SIGN reflects both the type of studies that have been considered, as outlined in table 2, and the clinical applicability of results.

LoE

Table 2 Evidence levels according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Table 3 Quality of evidences according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network
1 Meta-analyses and systematic reviews of randomised clinical trials	A At least one meta-analysis, systematic review or randomised clinical trial classified as 1++ and directly applicable to the target population
1++ Very low risk of bias	Studies classified as 1+ and directly applicable to the target population
1+ Low risk of bias	B Studies classified as 2++ and directly applicable to the target population
1- High risk of bias	Evidences from studies classified as 1++ or 1+, but not directly applicable to the target population
2 Systematic reviews of cohort or case and control studies	C Studies classified as 2+ and directly applicable to the target population
2++ Very low risk of bias and high probability of a causal relationship	Evidences from studies classified as 2++, but not directly applicable to the target population
2+ Low risk of bias and moderate probability of a causal relationship	D Evidence level 3 or 4
2- High risk of bias and significant risk that the relationship is not causal	Evidences from studies classified as 2+, but not directly applicable to the target population
3 Non-analytical studies, such as case reports and case series	
4 Expert opinion	

GoR

Table 4 Strength of recommendation	
Strength of recommendation	Meaning
Strong for	The intervention should be considered as the first treatment option (benefits are higher than risks)
Conditional for	The intervention can be considered as a possible treatment option (not sure that benefits are higher than risks)
Conditional against	The intervention should not be considered as the first treatment option; it could be considered in selected cases after discussion with the patient (not sure that risks are higher than benefits)
Strong against	The intervention should not be considered as a possible treatment option (risks are higher than benefits)

Empfehlungen

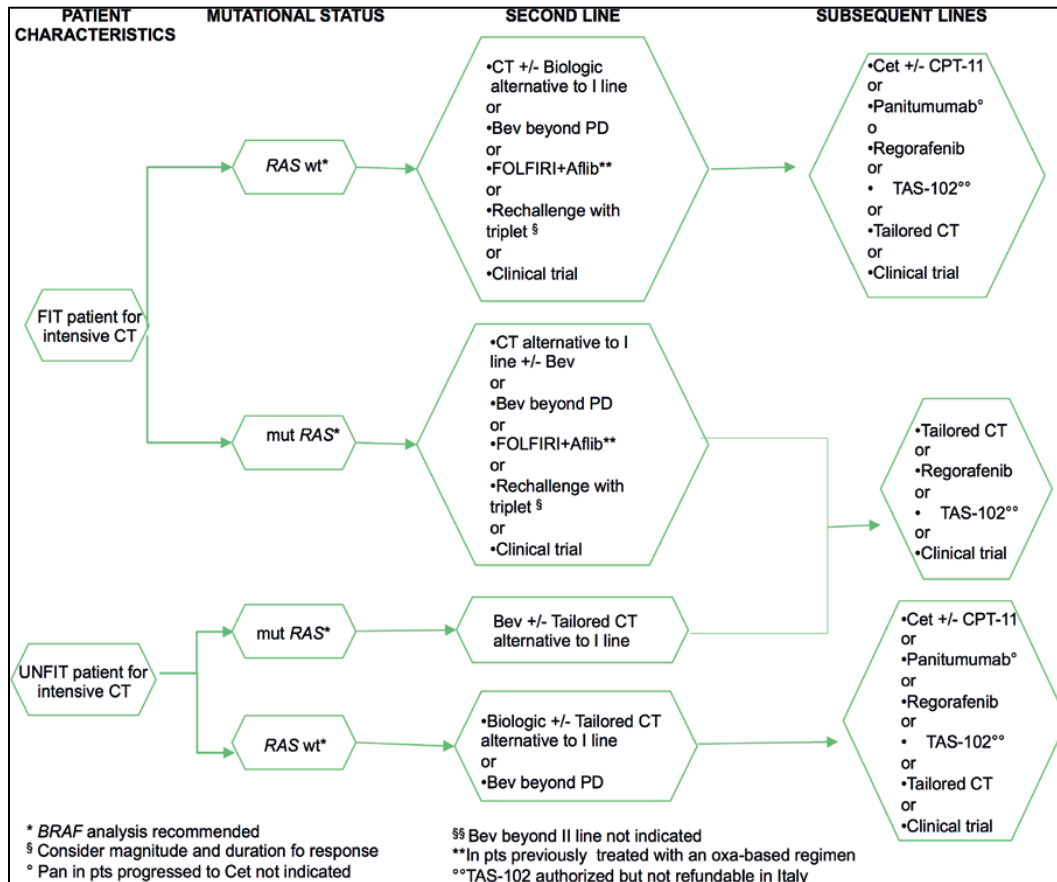


Figure 1 Algorithms for the management of metastatic colorectal cancer, subsequent lines. 5-FU, 5-fluorouracil; Aflib, aflibercept; Bev, bevacizumab; Cape, capecitabine; Cet, cetuximab; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, 5-fluorouracil+ledefolin+irinotecan; FOLFIRI, folinic acid, 5-FU and irinotecan; FOLFOX, folinic acid, 5-FU and oxaliplatin; LV, ledefolin; mut, mutant; PD, progressive disease; PS, performance status; pts, patients; RT, radiotherapy; wt, wild type; XELOX, capecitabine+oxaliplatin.

Table 6 Metastatic colorectal cancer treatment: SIGN recommendations

Quality of evidences(SIGN)	Recommendation	Strength of recommendation
C	RAS status must be evaluated for the decision of treatment strategy for metastatic disease. ¹⁸	Strong for
D*	BRAF status should be evaluated for the decision of treatment strategy for metastatic disease.	Conditional for
A	The combination of 5-fluorouracil (continuous infusion is preferable) and oxaliplatin and/or irinotecan must be used in patients deemed fit for a combination treatment (the combination with anti-VEGF or anti-EGFR monoclonal antibodies is preferable). For unfit patients the option is fluoropyrimidine±bevacizumab. ^{10-15 19-22 44-50}	Strong for
A	Capecitabine can substitute for monotherapy with 5-fluorouracil+folinic acid. When a monotherapy is indicated, capecitabine is the first option, preferably with bevacizumab. ^{10 50}	Strong for
A	Capecitabine can be used in combination with oxaliplatin. ⁵¹⁻⁵³ Capecitabine plus irinotecan, due to increased toxicity, should be used only if there are contraindications to infusional 5-fluorouracil. ^{54 55}	Strong for
A	If no contraindications, bevacizumab can be used in combination with first-line chemotherapy. ^{10-15 49 50}	Strong for
A	If no contraindications, bevacizumab can be used in combination with second-line chemotherapy in patients not treated with bevacizumab as first-line treatment. ³⁰	Strong for
B	Bevacizumab beyond progression in combination with chemotherapy can be a treatment option. ^{28 29}	Conditional for
A	A second-line treatment must be always considered in fit patients. A third- and fourth-line treatment can be considered in several cases. ^{56 57}	Strong for
A	Cetuximab can be used in RAS wild-type patients in combination with irinotecan-based regimens (irrespective of treatment line) or as monotherapy in advanced lines. ^{19 30}	Strong for

B	Cetuximab can be associated with first-line oxaliplatin-based treatment. In this case, continuous infusion of 5-fluorouracil without bolus is preferable. ^{21 23 24}	Strong for
A	Panitumumab (anti-EGFR) can be used as monotherapy in advanced lines, in <i>RAS</i> wild-type patients not previously treated with cetuximab or after a severe infusion reaction to cetuximab. ³⁷	Strong for
A	In <i>RAS</i> wild-type patients, panitumumab can be used in combination with first-line FOLFOX or FOLFIRI, ^{20 22} and with second-line FOLFIRI. ³³	Strong for
A	The combination of aflibercept with second-line FOLFIRI in patients previously treated with an oxaliplatin-based treatment (with or without a biological drug) can be an option. ³¹	Conditional for
B	A sequential and less toxic strategy can be considered in case of indolent disease. ^{44 45}	Conditional for
B	FOLFOXIRI plus bevacizumab should be considered as first-line treatment in <i>BRAF</i> mutated and fit patients. ⁵⁸	Strong for
B	To reduce treatment-related toxicity a 'stop-and-go' strategy or a less intensive treatment can be considered. ⁵⁹⁻⁶¹	Conditional for
B	In patients pretreated or not considered candidates for all the available drugs, regorafenib can be an option. ³⁸ TAS-102 could be a further option in this setting. ^{‡39}	Conditional for

*Panel opinion.
‡At the moment authorised but not refundable in Italy.
EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan; FOLFOX, folinic acid, 5-fluorouracil and oxaliplatin; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Table 7 mCRC treatment: GRADE recommendations		
Quality of evidences (GRADE)	Recommendation	Strength of clinical recommendation
Very low	Starting a treatment for metastatic disease at the time of diagnosis, also without disease-related symptoms, is recommended. A wait-and-see period might be considered in well-selected cases (elderly, comorbidities, minimal tumour load) after an adequate evaluation of risks/benefits. ^{62 63}	Strong for
Moderate	A maintenance treatment with bevacizumab±fluoropyrimidine can be considered in patients with mCRC after a first-line treatment with bevacizumab, after an adequate evaluation of risks/benefits and patient's motivation. ^{16 17}	Conditional for

GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; mCRC, metastatic colorectal cancer.

Referenzen aus Leitlinien

- Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077–85.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609–18.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
- Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al; Investigators of the BRiTE study. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009;14:862–70.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al; First BEAT investigators. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842–7.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–705.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–71.
- Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:65–72.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al; MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103–14.
- Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755–62.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706–13.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.

44. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143–52.
45. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135–42.
46. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
47. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311–19.
48. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420–5.
49. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502–8.
50. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706–12.
51. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084–91.
52. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4224–30.
53. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–12.
54. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–86.
55. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J, Randomized BJ. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2008;26:689–90.
56. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
57. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005;23:9441–2.
58. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:57–63.
59. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394–400.
60. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727–33.
61. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013;49:3813–20.
62. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal Cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904–11.
63. Price TJ, Townsend AR, Beeke C, et al. "Watchful waiting" for metastatic colorectal cancer antediluvian or an option to be considered again? *Asia Pac JCO* 2012;8:10–13.

Dervenis C et al., 2016 [8].

Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO)

Clinical practice guidelines for the management of metastatic colorectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO) selected an executive team on the grounds of their experience in colorectal cancer (CRC) and hepato-biliary and pancreatic malignancies which was assigned to develop a consensus statement and form guidelines on the main aspects of image staging, surgical treatment and follow up of metastatic CRC, based on the review of literature and the principles of the evidence-based medicine.

The present draft is part of a large consensus on the guidelines for the management of colorectal cancer. Guidelines on: 1) epidemiology, molecular biology, genetics, prognostic and

predictive markers, hereditary forms, surveillance; 2) colon cancer care; 3) rectal cancer care; and 4) adjuvant treatment of CRC are presented elsewhere.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The methodology in setting our guidelines for the surgical management of rectal cancer has already been reported elsewhere [10]. The first round of the online Delphi voting process opened on September 29th 2013 and closed on December 6th 2013. The second round opened on January 6th 2014 and closed on January 24th 2014. In the final document, all statements are presented as recommendations of care. Even statements achieving a consensus of <80% were included. At the end of each recommendation the level of evidence (LOE) and the strength of recommendation (SOR) are mentioned, followed by the rate of voting consensus (ROVC)

Rates of voting consensus	Statement numbers after 1st voting process	Resubmitted statement numbers	Statement numbers at the end of process
100%	24		24
90-99%	61		69
80-89%	13		15
70-79%	1	1	
60-69%	2	2	
New statements		7	
	Total: 101	Total: 10	Total: 108

LoE/GoR

Level of evidence	
I	Evidence from at least one large RCT of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted RCTs without heterogeneity
II	Small RCTs or large RCTs with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Strength of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs) optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

RCT, randomized control trial

Empfehlungen

44. Patients with: 1) co-morbidities and unfit to undergo surgery; 2) multiple, rapidly progressing, metastatic deposits; and 3) severe symptomatic metastases, are amenable to palliative treatment (LOE IV, SOR B) (ROVC: 100%)

45. Aggressive chemotherapy should be personalized and aim to reduce metastatic tumor burden to alleviate symptoms (LOE III, SOR C) (ROVC: 95%)

subsequent treatment lines

The selection of the subsequent treatment lines should be based on the type of first-line treatment, response and/or PFS to first-line treatment, patient's performance status (PS) and preferences and taking into consideration the cost of treatment. New agents such as aflibercept (in second-line treatment) or regorafenib (\geq third-line treatment) could be considered in specific patient subpopulations.

46. Aggressive treatment regimens are FOLFOXIRI (LOE II; SOR C), FOLFIRI (LOE I; SOR B) and FOLFOX (LOE I; SOR B) and could be used alone or with the addition of anti-EGFR antibodies (RAS wt) or bevacizumab (LOE II, SOR B) (ROVC: 100%)

47. Duration of induction treatment may exceed 6 months, in case of favorable response (LOE II; SOR B) (ROVC: 84%)

48. RAS mutation precludes patients from treatment with anti-EGFR antibodies at the preoperative settings (LOE II, SOR B) (ROVC: 100%)

49. Alternative regimens, in patients with progressive metastatic disease are mXELIRI+/- bevacizumab or cetuximab (RAS wt) (LOE II; SOR C), or FOLFOX + panitumumab/ cetuximab (RAS wt) (LOE II; SOR B) (ROVC: 100%)

50. For RAS wt tumors, induction treatment with FOLFIRI + cetuximab or FOLFOX + anti-EGFR antibodies appears to be more effective in terms of major tumor shrinkage and secondary resectability, than bevacizumab based combinations, for which less data are available (LOE II; SOR B) (ROVC: 89%)

51. FOLFOXIRI should be considered as a treatment option especially for patients with RAS mutant tumors (LOE II; SOR C) (ROVC: 96%)

52. **For palliation:** i) fluoropyrimidine \pm bevacizumab (sequential treatment) (LOE II; SOR B); or ii) doublets chemotherapy (LOE I; SOR A); or iii) doublets chemotherapy + anti-EGFR (RAS wt) (LOE II; SOR B) can be given (ROVC: 100%)

Alberta Health Service, 2018 [2].

METASTATIC COLORECTAL CANCER.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What are the recommended treatment regimens for adult patients with metastatic colorectal cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, hepatologists,

gastroenterologists, interventional radiologists, nurses, nurse practitioners, pathologists, and pharmacists. Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit. A detailed description of the methodology

followed during the guideline development process can be found in the Guideline Resource Unit Handbook.

This guideline was originally developed in January 2008. This guideline was revised in March 2009, August 2009, March 2010, June 2011, October 2013, March, 2014, July 2015, and February, 2018.

SEARCH STRATEGY

This guideline was developed to outline the management recommendations for patients with metastatic colorectal cancer. It was compiled from the results of randomized controlled trials and systematic reviews, derived from an English language and relevant term search of PubMed and MEDLINE from 1990 forward. It takes into consideration related information presented at local, national, and international meetings as well as the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team's interpretation of the data. The 2017 update did not necessitate a full literature review; recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2017 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

TARGET POPULATION

The recommendations outlined in this guideline apply to adults over the age of 18 years with metastatic colorectal cancer. Different principles may apply to pediatric patients.

The methodology in setting our guidelines for the surgical management of rectal cancer has already been reported elsewhere [10]. The first round of the online Delphi voting process opened on September 29th 2013 and closed on December 6th 2013. The second round opened on January 6th 2014 and closed on January 24th 2014. In the final document, all statements are presented as recommendations of care. Even statements achieving a consensus of <80% were included. At the end of each recommendation the level of evidence (LOE) and the strength of recommendation (SOR) are mentioned, followed by the rate of voting consensus (ROVC)

Recherche/Suchzeitraum:

- 1990-2017 (Update)

LoE/GoR

- eigenes Graduierungssystem / Formulierungen im Text.

Empfehlungen

Goals of Therapy

1. To maintain or to improve the patient's quality of life (to control or to delay the onset of tumour-related symptoms).
2. To prolong life, if possible.

Recommendations

1. Consider treatment on a clinical trial, if available.
2. In the absence of relevant comorbid medical problems, patients with metastatic colorectal cancer and a performance status of ECOG 0, 1, or 2 should be offered palliative chemotherapy.

3. The location of the tumour within the colon (proximal/distal) appears to be important. A multivariate analysis of 1,437,846 patients in sixty-six trials published between 1995 and 2016 demonstrated that the location of the primary tumor site in the distal (versus proximal) colon is associated with a better survival (HR 0.82, CI95% 0.79-0.84, $p < 0.001$).⁷ Beyond outcome, differences in epidemiology, pathogenesis, genetic and epigenetic alterations, and molecular pathways are now recognized between proximal and distal primary tumor site

4. Standard palliative chemotherapy regimens to consider are described in Table 2.

Table 2. Palliative Chemotherapy Regimens for Patients with Metastatic Colorectal Cancer.

Regimen	Details
FOLFIRI ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Irinotecan (180 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an IV infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • For patients who have complications with, or contraindications to, placement of a port, CVC, or PICC along with the capacity to tolerate the potential for greater toxicity, consider CAPIRI (administers Irinotecan 250 mg/m² IV over ninety minutes followed by Capecitabine 1,000 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • Consider a switch to FOLFOX6 (or CAPOX) at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI.¹² • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. • Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of Irinotecan and thereby increases the risk of severe toxicity. If this diagnosis is suspected, Irinotecan should be considered <u>relatively contraindicated</u> (or consider a dose reduction).
CAPOX ¹³ and FOLFOX6 ^{12,14}	<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX involves the administration of Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two hours) and Capecitabine 1,000 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. • FOLFOX6 involves the administration of Oxaliplatin (100 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • Consider a switch to FOLFIRI or Irinotecan at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI.¹² • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy,



Regimen	Details															
	<ul style="list-style-type: none"> consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. For patients with persistent grade ≥ 2 peripheral neuropathy, considering holding or reducing the doses of Oxaliplatin. After a hypersensitivity reaction, pre-medicate patients with hydrocortisone, ranitidine, and dimenhydrinate and prolong the next Oxaliplatin infusions to four to six hours. 															
FOLFOXIRI ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> Involves the administration of a 90 minute infusion of Irinotecan (165 mg/m²), a 120 minute infusion of Oxaliplatin (85 mg/m²), and a concomitant 120 minute infusion of Leucovorin (400 mg/m²), followed by a 48-hour continuous infusion 5-Fluorouracil (total dose 3200 mg/m²) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). FOLFOXIRI is usually reserved for patients with excellent performance status as the progression free survival and overall survival improvement associated with FOLFOXIRI and Bevacizumab in the TRIBE study were accompanied with increased toxicity.¹⁵ 															
Capecitabine ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> Involves the administration of Capecitabine 1,250 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. Refer to "Capecitabine: A Guide for Patient Care." Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). 															
Irinotecan ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> Involves the administration of Irinotecan (350 mg/m² IV over ninety minutes) in every three-week cycle. Decrease the dose by 20% for patients over seventy years of age or for patients who have received prior radiotherapy to the pelvis. Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of Irinotecan and thereby increases the risk of severe toxicity. If this diagnosis is suspected, Irinotecan should be considered relatively contraindicated (or consider a dose reduction). 															
5-Fluorouracil (simplified LV5FU2)	<ul style="list-style-type: none"> Involves the administration of Leucovorin (400 mg/m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). 															
Raltitrexed ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> Considered for patients intolerant of 5-Fluorouracil Involves the administration of Raltitrexed IV at a dose and frequency that is based on the patient's creatinine clearance. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Creatinine Clearance</th> <th>Dose as Percentage of 3 mg/m²</th> <th>Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 65 mL/minute</td> <td>100%</td> <td>Q3weeks</td> </tr> <tr> <td>55 to 65 mL/minute</td> <td>75%</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>25 to 54 mL/minute</td> <td>% Equivalent to Creatinine Clearance</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>< 25 mL/minute</td> <td>No therapy</td> <td>Not applicable</td> </tr> </tbody> </table>	Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval	> 65 mL/minute	100%	Q3weeks	55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks	25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks	< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable
Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval														
> 65 mL/minute	100%	Q3weeks														
55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks														
25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks														
< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable														
Bevacizumab ¹⁹⁻²¹	<ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab interrupts VEGF-mediated angiogenesis — a critical factor in tumor growth and progression. It is thought to decrease the interstitial pressure in tumors, to normalize tumor vasculature, and to improve the delivery of chemotherapy. Bevacizumab is contraindicated in patients with: <ul style="list-style-type: none"> Radiological or clinical evidence of invasion of the tumor into a major blood vessel; Major surgical procedure or significant trauma within preceding twenty-eight days; Major surgical procedure anticipated within forthcoming four to six weeks; Uncontrolled hypertension; Clinically significant cardio- or cerebro-vascular disease (e.g.: myocardial infarction or cerebrovascular accident within six months, unstable angina, congestive heart failure, use of a thrombolytic agent within six months, serious dysrhythmia); Inherited bleeding diathesis, coagulopathy, or esophageal varices; Significant proteinuria or renal dysfunction; 															

Regimen	Details																																												
	<ul style="list-style-type: none"> Non-healing wound, ulcer, or bone fracture; Metastases within central nervous system or ophthalmologic abnormalities; and Pregnancy, lactation, or childbearing potential without effective contraception. <ul style="list-style-type: none"> If the medical oncologist feels the benefits outweigh the risks, it may be combined with chemotherapy in patients with a good performance status (ECOG ≤ 2). It can be administered over ten minutes at 5 mg/kg IV (Q2week chemotherapy schedule) or over fifteen minutes at 7.5 mg/kg IV (Q3week chemotherapy schedule). <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toxicities</th> <th colspan="2">Summary Incidence</th> <th colspan="2">Relative Risk</th> </tr> <tr> <th>All-Grade Events</th> <th>High-Grade Events</th> <th>All-Grade Events</th> <th>High-Grade Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arterial Thromboembolic Events¹⁹</td> <td>3.3%</td> <td>2.0%</td> <td>HR 2.08</td> <td>HR 1.29</td> </tr> <tr> <td> Cardiac Ischemia</td> <td></td> <td>1.5%</td> <td></td> <td>HR 2.14</td> </tr> <tr> <td> Cerebrovascular Ischemia</td> <td></td> <td>1.2%</td> <td></td> <td>HR 1.37</td> </tr> <tr> <td>Proteinuria²²</td> <td>—</td> <td>1.0%</td> <td>HR 1.40</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Hypertension²²</td> <td>—</td> <td>8.7%</td> <td>—</td> <td>HR 3.00</td> </tr> <tr> <td>Wound Healing Complications^{20,21,23}</td> <td>4.9%</td> <td>3.7%</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal Perforation²⁴</td> <td>—</td> <td>0.9%</td> <td>—</td> <td>HR 2.15</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Discrepant results exist as to the risk of venous thromboembolic events.^{25,26} It is not indicated for monotherapy and it is currently not funded by the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program for treatment beyond progression. <ul style="list-style-type: none"> Refer to the Bevacizumab Administration Guidelines. 	Toxicities	Summary Incidence		Relative Risk		All-Grade Events	High-Grade Events	All-Grade Events	High-Grade Events	Arterial Thromboembolic Events ¹⁹	3.3%	2.0%	HR 2.08	HR 1.29	Cardiac Ischemia		1.5%		HR 2.14	Cerebrovascular Ischemia		1.2%		HR 1.37	Proteinuria ²²	—	1.0%	HR 1.40	—	Hypertension ²²	—	8.7%	—	HR 3.00	Wound Healing Complications ^{20,21,23}	4.9%	3.7%	—	—	Gastrointestinal Perforation ²⁴	—	0.9%	—	HR 2.15
Toxicities	Summary Incidence		Relative Risk																																										
	All-Grade Events	High-Grade Events	All-Grade Events	High-Grade Events																																									
Arterial Thromboembolic Events ¹⁹	3.3%	2.0%	HR 2.08	HR 1.29																																									
Cardiac Ischemia		1.5%		HR 2.14																																									
Cerebrovascular Ischemia		1.2%		HR 1.37																																									
Proteinuria ²²	—	1.0%	HR 1.40	—																																									
Hypertension ²²	—	8.7%	—	HR 3.00																																									
Wound Healing Complications ^{20,21,23}	4.9%	3.7%	—	—																																									
Gastrointestinal Perforation ²⁴	—	0.9%	—	HR 2.15																																									
EGFR inhibitor and chemotherapy ^{27,28,29}	<ul style="list-style-type: none"> First-line anti-EGFR therapies may include: <ol style="list-style-type: none"> Cetuximab with FOLFIRI²⁷ Panitumumab with FOLFOX²⁸ Panitumumab with FOLFIRI (based on extrapolation from data in second-line treatment)²⁹ EGFR inhibitors should not be given with bevacizumab as clinical trials with combinations of both EGFR inhibitor and bevacizumab give worse outcome.^{30,31} Refer to Panitumumab and Cetuximab: Toxicity Management Guidelines 																																												

5. Patients with metastatic colorectal cancer should receive testing for activating mutations of *Ras* (*Kras* and *Nras*) in tumour tissue at diagnosis of stage IV disease. *Douillard et al.* found that *Ras* mutations predict a lack of response in anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) therapy in patients with metastatic colorectal cancer.²⁸ Patients with known *Ras* mutations should not be treated with either cetuximab or panitumumab.

- a.** Note: The recommendation for *Ras* testing should not necessarily indicate a preference regarding regimen selection in the first-line setting. Rather, early identification of *Ras* status is intended to plan for the treatment continuum.
- b.** When compared to best supportive care in patients with *Kras* wild-type colorectal cancer refractory or intolerant to a fluoropyrimidine (e.g.: 5-Fluorouracil, Capecitabine), Irinotecan, and Oxaliplatin, the use of monoclonal antibodies directed at the EGFR delays disease progression and deterioration in quality of life. Cetuximab administered as a 400 mg/m² IV loading dose followed by 250 mg/m² IV weekly maintenance prolongs median overall survival from 4.8 months to 9.5 months ($p < 0.0001$, HR 0.55, CI95% 0.41-0.74).^{32,33} Panitumumab administered at 6 mg/kg IV over sixty minutes every two weeks prolongs progression-free survival.^{34,35} Panitumumab is funded for patients with *Kras* wild-type disease on the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program. Refer to the Panitumumab and Cetuximab: Toxicity Management Guidelines.

6. The Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team supports the use of EGFR inhibitors in first-line treatment for patients with *Ras* wild-type metastatic colorectal cancer (i.e. non-mutated *Kras* or *Nras*).

7. The presence of a BRAF mutation is associated with a poor prognosis and the use of an EGFR inhibitor in the first line setting, in combination with chemotherapy is unlikely to be beneficial. After progression on an irinotecan and an oxaliplatin based regimen, there is insufficient evidence to suggest that a BRAF mutation is a predictive marker and participation in clinical trials is encouraged.³⁶

8. Whether treatment is with combination chemotherapy or sequential monotherapy (with or without Bevacizumab) depends upon the patient's goals, their physical status, and other life circumstances, as assessed by their treating oncologist. Sequences of therapy may include:

- a. FOLFIRI followed by CAPOX/FOLFOX6
- b. CAPOX/FOLFOX6 followed by FOLFIRI or Irinotecan
- c. Capecitabine followed by Irinotecan followed by CAPOX/FOLFOX6

9. In the situation where a liver metastatectomy would be facilitated by a reduction in the size of the liver metastasis, patients should only be treated with chemotherapy until optimal resectability rather than to maximal response or progression. Only a limited number of cycles of chemotherapy should be delivered so as to minimize the consequences to the liver and their adverse effects. Oxaliplatin-based therapy is less likely to impact on post-metastatectomy mortality than Irinotecan-based therapy.³⁷ See Appendix: "Approach to Metastatic Colorectal Cancer."

10. Patients who have progressed on all standard therapy can receive regorafenib as a fourth-line therapy. The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib.³⁸ OS for patients on regorafenib was 6.4 months versus 5.0 months for the placebo arm (HR 0.77, 95% CI 0.64–0.94, $p=0.005$). PFS improved modestly but significantly (1.9 months versus 1.7 months; HR 0.49, 95% CI 0.42 – 0.58, $p<0.000001$). The most common adverse events observed in the trial were hand-foot skin reactions (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%) and rash/desquamation (6%).

- **a.** Note: Regorafenib is currently not funded by the Alberta Health Services Outpatient Cancer Drug Benefit Program; however, an application for funding to the Alberta Health Services Cancer Drug Evaluation Committee is forthcoming.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12) am
05.03.2019

#	Suchfrage
1	[mh colorectal neoplasms/therapy]
2	(colon:ti,ab,kw OR colorectal:ti,ab,kw OR rectal:ti,ab,kw)
3	(cancer*:ti,ab,kw OR tum*r*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR adenocarcinoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR lesion*:ti,ab,kw)
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 AND with Cochrane Library publication date from Mar 2014 to Mar 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.03.2019

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms/therapy[mh]
2	(colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR rectal[tiab])
3	(tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#5 AND #6
8	neoplasm metastasis[mh]
9	(advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR unresectab*[tiab])
10	#8 OR #9
11	#7 AND #10
12	(#11) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND systematic review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey

	[tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
13	((#12) AND ("2014/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.03.2019

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms/therapy[mh]
2	(colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR rectal[tiab])
3	(tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#5 AND #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	((#8) AND ("2014/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW.** A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2018;17(2):113-120.
2. **Alberta Health Services (AHS).** Metastatic colorectal cancer [online]. 02.2018. Edmonton (CAN): AHS; 2018. [Zugriff: 06.03.2019]. (Clinical practice guideline GI-003). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
3. **Asmis T, Berry S, Cosby R, Chan K, Coburn N, Rother M, et al.** Strategies of Sequential Therapies in Unresectable, Metastatic Colorectal Cancer Treated with Palliative Intent [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2014. [Zugriff: 07.03.2019]. (Program in Evidence-based Care Evidence Summary; Band 2-5). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/396?redirect=true>.
4. **Berry S, Cosby R, Asmis T, Chan K, Krzyzanowska MK, Hammad N, et al.** Continuous versus Intermittent Chemotherapy Strategies in Inoperable, Advanced Colorectal Cancer [online]. 08.01.2018. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2018. [Zugriff: 07.03.2019]. (Evidence-Based Series; Band 2-6 IN REVIEW). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/42011/download?token=SFT5pOMv>.
5. **Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer [online]. 27.10.2018. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 07.03.2019]. URL: <https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=191477>.
6. **Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(6):Cd007047. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007047.pub2>.
7. **Chen D, Wu YS, Lin H, Wang Y, Li L, Zhang T.** Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer Manag Res 2018;10:2915-2924.
8. **Dervenis C, Xynos E, Sotiropoulos G, Gouvas N, Boukovinas I, Agalianos C, et al.** Clinical practice guidelines for the management of metastatic colorectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). Ann Gastroenterol 2016;29(4):390-416.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept vom 15. August 2013 [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 03.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1797/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_BAnz.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

- SGB V – Ramucirumab vom 1. September 2016 [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2693/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_BAnz.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib, vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 03.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Februar 2017 - Trifluridin/Tipiracil [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 03.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-258/2018-07-05_Geltende-Fassung_Trifluridin_Tipiracil_D-252.pdf.
 13. **Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tirt E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al.** Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
 14. **Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W, Wei C.** Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Onco Targets Ther 2018;11:4271-4281.
 15. **Jiang Y, Fan H, Jiang Y, Song G, Wang F, Li X, et al.** Efficacy and safety of FOLFIRI and biotherapy versus FOLFIRI alone for metastatic colorectal cancer patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96(48):e8767.
 16. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1 [online]. AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. Berlin (GER): AWMF; 2019. [Zugriff: 06.03.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf.
 17. **Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, et al.** Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(1):Cd006875. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006875.pub3>.
 18. **Pei X, Liu Y, Sun L, Zhang J, Fang Y, Liao X, et al.** Outcome of Molecular Targeted Agents Plus Chemotherapy for Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Clin Colorectal Cancer 2016;15(4):e149-e156.
 19. **Roed Skarderud M, Polk A, Kjeldgaard Vistisen K, Larsen FO, Nielsen DL.** Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev 2018;62:61-73.
 20. **Ruan WC, Che YP, Ding L, Li HF.** Efficacy and Toxicity of Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Comb Chem High Throughput Screen 2018;21(10):718-724.

21. **Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, Aschele C, Carnaghi C, Cosimelli M, et al.** Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open* 2017;2(1):e000147.
22. **Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Wang Y, Ma J, et al.** Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: evidence from five randomized controlled trials. *Tumour Biol* 2014;35(10):10409-10418.
23. **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):1386-1422.
24. **Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D.** Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
25. **Van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CW, Heymans MW, Ket JCF, Van den Oord R, Verheul HMW.** Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36(2):395-406.
26. **Wang H, Ma B, Gao P, Song Y, Xu Q, Hu Y, et al.** Efficacy and safety of anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic colorectal cancer in first-line and second-line therapies: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:5405-5416.
27. **Wulaningsih W, Wardhana A, Watkins J, Yoshuantari N, Repana D, Van Hemelrijck M.** Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(2):Cd008593. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008593.pub3>.
28. **Xiong YX, Ren L, Wang ZQ, Huang XW, Zhou YJ.** The role of angiogenesis inhibitors re-challenge in colorectal cancer previously treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(7):1489-1494.
29. **Xue WS, Men SY, Liu W, Liu RH.** A meta-analysis of safety and efficacy of regorafenib for refractory metastatic colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(40):e12635.

Anhang 1

Table 7. Systemic therapy choices according to the Zurich treatment algorithm for patients with unresectable metastatic disease (excluding those with oligometastatic disease)^a

Category	Fit patients ^b					Unfit ^b		
	Disease control (control of progression)					May be unfit	Unfit	
Treatment goal	Cytoreduction (tumour shrinkage)					Palliation		
Molecular profile	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Any	
First line	CT doublet + EGFR antibody ^{c,d}							
Preferred choice (s)	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab or CT doublet + EGFR antibody ^c	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FP + bevacizumab BSC	
Second choice	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	FP + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	Reduced-dose CT doublet	
Third choice	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	If RAS wt may consider EGFR antibody therapy	
Maintenance								
Preferred choice	FP + bevacizumab ^e	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab ^e	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	
Second choice	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	FP	
Second line								
Preferred choice (s)	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab or CT doublet + EGFR antibody	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	
Second choice	CT doublet + EGFR antibody ^{c,f} or FOLFIRI + aflibercept/ ramucicirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucicirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucicirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucicirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucicirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucicirumab	-	
Third line								
Preferred choice (s)	CT doublet + EGFR antibody ^{c,f} or irinotecan + cetuximab ^f	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	CT doublet + EGFR antibody ^c or irinotecan + cetuximab	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	-	
Second choice	EGFR antibody monotherapy ^f	EGFR antibody monotherapy ^f					EGFR antibody monotherapy ^f	-
Third choice	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil					Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	-

BSC, best supportive care; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FP, fluoropyrimidine; FOLFOXIRI, infusional 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin; mt, mutant; wt, wild-type.

^aCross references to Figure 4.

^bPatients assessed as fit or unfit according to medical condition not due to malignant disease.

^cEGFR antibodies: cetuximab and panitumumab.

^dIn patients in need of a rapid reduction in tumour burden because of impending clinical threat, impending organ dysfunction and severe disease-related symptoms, a similar strategy can be proposed, although the consensus on the preferred treatment of choice was less strong. For those patients who have RAS wild-type disease, a cytotoxic doublet plus an EGFR antibody is a preferred option, although a cytotoxic doublet plus bevacizumab is an equally valid alternative. A cytotoxic triplet plus or minus bevacizumab may be an alternative for selected, very fit and motivated patients.

^eIn patients where a bevacizumab-containing regimen was started. In patients where a cetuximab-containing combination was started; pause or less intensive regimen.

^fIf not yet pretreated with an EGFR antibody.

Abbildung 1: Systemic therapy choices according to the Zurich treatment algorithm for patients with unresectable metastatic disease (excluding those with oligometastatic disease)