



IQWiG-Berichte – Nr. 976

# **Encorafenib (Kolorektalkarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A20-56  
Version: 1.0  
Stand: 29.09.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

30.06.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-56

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Encorafenib, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT02928224

**Keywords:** Encorafenib, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02928224

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>12</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	12
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	18
3.2.2 Verbrauch .....	19
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6 Versorgungsanteile .....	22
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>24</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>32</b>
	<b>Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studie BEACON CRC.....</b>	<b>38</b>
	<b>A.1 – Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika .....</b>	<b>38</b>
	<b>A.2 – Patientenrelevante Endpunkte und Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>49</b>
	<b>A.3 – Ergebnisse.....</b>	<b>52</b>
	<b>A.4 – Häufige Nebenwirkungen .....</b>	<b>57</b>
	<b>A.5 – Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>65</b>
	<b>Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>71</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab .....	3
Tabelle 3: Encorafenib + Cetuximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab .....	6
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	9
Tabelle 6: Encorafenib + Cetuximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	11
Tabelle 7: Encorafenib + Cetuximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	24
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	25
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	26
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	39
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehreseitige Tabelle).....	41
Tabelle 12: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	43
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	44
Tabelle 14: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	46
Tabelle 15: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 3$ Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	47
Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	49
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	50
Tabelle 18: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	51
Tabelle 19: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkung, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	53

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	54
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	58
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	61
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	62
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI .....	63

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS) .....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) .....	66
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) .....	67
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UE (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population).....	68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population) .....	69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]) (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population).....	70



### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CRC	Colorectal Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GKR	Gemeinsames Krebsregister
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRK	Kolonrektalkarzinom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mKRK	metastasiertes Kolonrektalkarzinom
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKK	Tumorregister Kolonrektales Karzinom
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2020 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu Modul 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (Encorafenib + Cetuximab) im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRC) mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRC mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab</li> <li>▪ Irinotecan</li> <li>▪ Trifluridin/Tipiracil</li> <li>▪ 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin ± Bevacizumab</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien</p>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet keine therapie-naiven 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>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab als Vergleichstherapie gewählt, was keiner der vom G-BA festgelegten Optionen entspricht.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRC: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

### **Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgendermaßen erweitert:

- „Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab“
  - Erweiterung um „oder Cetuximab oder Panitumumab“
- „Irinotecan“
  - Erweiterung um „± Cetuximab“

Der pU führt die Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab gegenüber Cetuximab + FOLFIRI bzw. Cetuximab + Irinotecan als Vergleichstherapie durch.

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-Oncogene-Homolog(KRAS)-, Neuroblastoma-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog(NRAS)-, oder BRAF-Wildtyp-Tumor vorliegt. Die in Deutschland relevante S3-Leitlinie äußert sich dazu nicht, sieht die Gabe von Anti-EGFR-Substanzen beim Vorliegen einer BRAF-Mutation als Gegenstand einer kontroversen Debatte.

Die Argumentation des pU, wonach EGFR-Inhibitoren im Anwendungsgebiet Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten, ist nicht stichhaltig. Daher wird die vom pU vorgenommene Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht sachgerecht erachtet. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Vom pU vorgelegte Studie BEACON CRC ist für die Bewertung nicht geeignet**

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 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. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, dass die Ergebnisse der Studie BEACON CRC durch die Hinzunahme von Cetuximab im Kontrollarm nicht relevant zugunsten von Encorafenib + Cetuximab verzerrt sind.

### Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation vor. Ein Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

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

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

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab</li> <li>▪ Irinotecan</li> <li>▪ Trifluridin/Tipiracil</li> <li>▪ 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin ± Bevacizumab</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Es wird 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>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab als Vergleichstherapie gewählt, was keiner der vom G-BA festgelegten Optionen entspricht.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (Encorafenib + Cetuximab) im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRR) mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRR mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab</li> <li>▪ Irinotecan</li> <li>▪ Trifluridin/Tipiracil</li> <li>▪ 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin ± Bevacizumab</li> </ul> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien
a. Es wird 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. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab als Vergleichstherapie gewählt, was keiner der vom G-BA festgelegten Optionen entspricht. BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRR: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

### Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt ebenfalls eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, weicht jedoch von der Festlegung des G-BA ab, indem er 2 der genannten Optionen folgendermaßen erweitert:

- „Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab“
  - Erweiterung um „oder Cetuximab oder Panitumumab“

- „Irinotecan“
  - Erweiterung um „± Cetuximab“

Der pU führt die Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab gegenüber Cetuximab + FOLFIRI bzw. Cetuximab + Irinotecan als Vergleichstherapie durch.

Die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Die Argumentation des pU und die Begründung, warum diese Abweichung nicht sachgerecht ist, wird im Folgenden erläutert.

Der pU gibt unter Verweis auf mehrere Leitlinien [2-6] an, dass der Ausschluss von Anti-Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Inhibitoren aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie kritisch zu sehen sei, da einerseits in den Leitlinien nur eingeschränkte Evidenz zur Anti-EGFR-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-mutierte Tumoren ab der 2. Therapielinie vorliege und andererseits die Leitlinien ihre Anwendung nicht explizit ausschließen. Der Auffassung des pU, dass die Leitlinien die Anti-EGFR-Therapie bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nicht explizit ausschließen, wird grundsätzlich zugestimmt. Daraus ergibt sich aber nicht, dass – wie vom pU impliziert – die Leitlinien die Anwendung von EGFR-Inhibitoren im Anwendungsgebiet als relevante Therapieoption erachten. Vielmehr hinterfragt beispielsweise die australische Leitlinie zur Prävention, Früherkennung und Therapie des Kolorektalkarzinoms (KRK) [4] die Wirksamkeit der Anti-EGFR-Therapien bei Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren. Diese Sichtweise findet sich auch in der Guideline der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahre 2016 [7], die damit von der vom pU zitierten älteren Version aus dem Jahre 2014 [5] abweicht. Die Panitumumab and Cetuximab Toxicity Management Guidelines [8] als Teil der kanadischen Leitlinie [9] (vom pU wurde die ältere Version [2] zitiert) empfehlen eine Anti-EGFR-Therapie nur dann, wenn ein Kirsten-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog(KRAS)-, Neuroblastoma-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog(NRAS)-, oder BRAF-Wildtyp-Tumor vorliegt. Die in Deutschland relevante S3-Leitlinie [6] äußert sich dazu nicht, sieht die Gabe von Anti-EGFR-Substanzen beim Vorliegen einer BRAF-Mutation als Gegenstand einer kontroversen Debatte.

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-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 Grunds 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.

### **Fazit**

Die Argumentation des pU, wonach EGFR-Inhibitoren im Anwendungsgebiet Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten, ist nicht stichhaltig. Daher wird die vom pU vorgenommene Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht sachgerecht erachtet. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Encorafenib (Stand zum 15.04.2020)
- bibliografische Recherche zu Encorafenib (letzte Suche am 15.04.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Encorafenib (letzte Suche am 16.04.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Encorafenib (letzte Suche am 15.04.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.05.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.05.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Encorafenib (letzte Suche am 10.07.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU hat die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen. Zusätzlich führt der pU eine Suche nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber den vom G-BA festgelegten Therapieoptionen (Tabelle 4) durch. Solche randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert der pU nicht.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ARRAY-818-302 (BEACON CRC <sup>c</sup> )	ja	nein <sup>d</sup>	ja <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	ja, [14-18]	ja, [19,20]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 d. Sponsor der Studie BEACON CRC ist die Firma Array BioPharma Inc. (Boulder, USA). Pierre Fabre und Array BioPharma Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi und Mektovi in Europa und anderen Regionen geschlossen.  
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die vom pU vorgelegte Zulassungsstudie BEACON CRC ist eine 3-armige offene RCT zum Vergleich von Encorafenib + Cetuximab und Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in den Interventionsarmen gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm. Welche der beiden Optionen im Falle einer Zuteilung in den Kontrollarm zu geben war, bestimmte die Prüffärztin / der Prüfarzt vor der Randomisierung. Da von den beiden Interventionen nur Encorafenib + Cetuximab zugelassen ist, wird der Arm zu Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab nicht weiter beschrieben.

In die Studie BEACON CRC wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK und einem BRAF-V600E-mutierten Tumor eingeschlossen, die eine Tumorprogression nach 1 oder 2 Therapieregimes im metastasierten Stadium hatten. Dabei wurden 220 Patientinnen und Patienten dem Interventionsarm mit Encorafenib + Cetuximab und 221 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugewiesen.

Die Studie BEACON ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab geeignet, da in ihrem Kontrollarm Cetuximab in Kombination mit Irinotecan oder FOLFIRI gegeben wurde und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, dass die Ergebnisse der Studie BEACON CRC durch die

Hinzunahme von Cetuximab im Kontrollarm nicht relevant zugunsten von Encorafenib + Cetuximab verzerrt sind.

Die Studie BEACON CRC wird zur Information in Anhang A dargestellt. Auf Grundlage der Studie BEACON CRC können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

#### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem mKRR mit einer BRAF-V600E-Mutation liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Es liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem mKRR mit einer BRAF-V600E-Mutation vor. Ein Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Encorafenib + Cetuximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab</li> <li>▪ Irinotecan</li> <li>▪ Trifluridin/Tipiracil</li> <li>▪ 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin ± Bevacizumab</li> </ul> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien	Zusatznutzen nicht belegt
a. Es wird 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. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab als Vergleichstherapie gewählt, was keiner der vom G-BA festgelegten Optionen entspricht. BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung des mKRRK nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Encorafenib. Demnach wird Encorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von Erwachsenen mit mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation angewendet, die eine systemische Vortherapie erhalten haben [21].

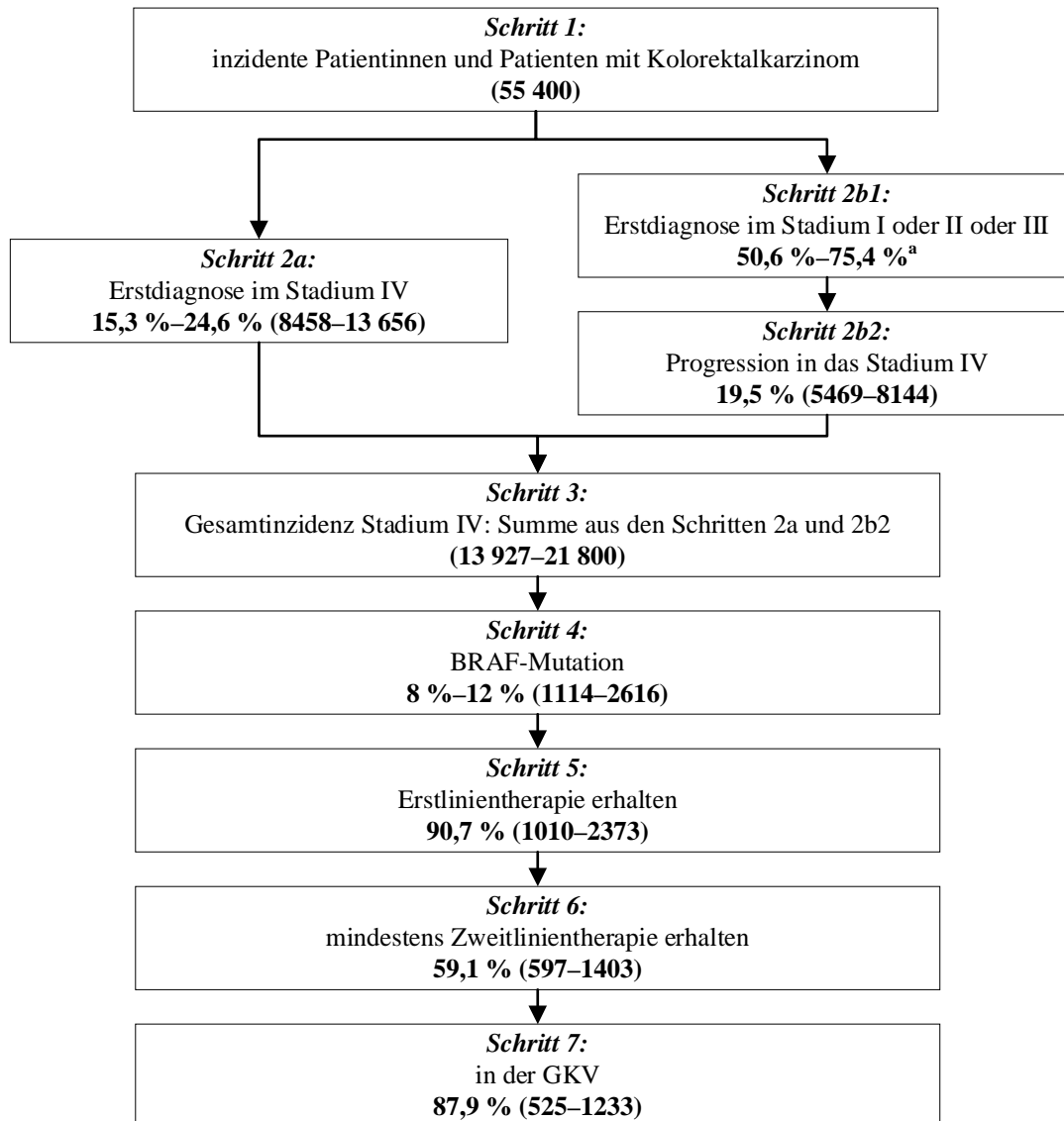
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet keine therapie-naiven Patientinnen und Patienten umfasst sind und dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. für eine primäre oder sekundäre Resektabilität besteht.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt einen hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, da diese laut pU eine ungünstige Prognose aufweisen und zudem eine limitierte Wirksamkeit bei verfügbaren Therapieoptionen vorliegt.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
a. Der pU liefert in Modul 3 A für diesen Schritt keine Angabe zur Anzahl an Patientinnen und Patienten.

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### Schritt 1) inzidente Patientinnen und Patienten mit KRK

Im 1. Schritt legt der pU die Inzidenz des KRK zugrunde. Die Angaben hierzu entnimmt er einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [22]. Hieraus verwendet er die für das Jahr 2020 prognostizierten Neuerkrankungszahlen des KRK (Männer: 31 300; Frauen: 24 100), die auf den Diagnosecodes C18 bis C20 (C18: Bösartige Neubildung des Kolons; C19: Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang; C20: Bösartige Neubildung des

Rektums) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), basieren. Es ergeben sich somit 55 400 prognostizierte inzidente Patientinnen und Patienten mit KRK.

### **Schritt 2) Patientinnen und Patienten im Stadium IV**

Zur Ermittlung der Inzidenz des mKRK unterscheidet der pU zwischen Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein mKRK (durch den pU operationalisiert über das Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control [UICC]) vorliegt (Schritt 2a), und denen, die bei Erstdiagnose an einem KRK im UICC-Stadium I bis III erkrankt sind (Schritt 2b1) und ins Stadium IV progredieren (Schritt 2b2). Grundlage zur Anteilswertbestimmung für die Schritte 2a und 2b1 bilden Daten aus 8 regionalen Krebsregistern in Deutschland (Krebsregister Baden-Württemberg, Bremer Krebsregister, Hamburgisches Krebsregister, Krebsregister Hessen, Krebsregister Rheinland-Pfalz, Krebsregister Saarland, Krebsregister Schleswig-Holstein, Gemeinsames Krebsregister [GKR] der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen [23-31]) für die Diagnosejahre 2009 bis 2017. Bei der Berechnung der Anteilswerte für die Schritte 2a und 2b1 ermittelt der pU jeweils einen Anteil unter Einbeziehung der Patientinnen und Patienten ohne Angabe eines Stadiums (Stadium I + II + III + IV + ohne Angabe = 100 %), sowie unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten (Stadium I + II + III + IV = 100 %). Für jedes Register wurde je Berechnungsart aus den ermittelten Anteilswerten ein Mittelwert gebildet.

Der pU ermittelt für die Patientinnen und Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden, einen Anteil von 15,3 % bis 24,6 %. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ergeben sich somit 8458 bis 13 656 Patientinnen und Patienten im Stadium IV.

Für die Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I bis III befinden, ergibt sich nach Angaben des pU ein Anteil von 50,6 % bis 75,4 %. Um aus diesem Anteil diejenigen Patientinnen und Patienten zu erfassen, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln (Schritt 2b2), legt der pU 3 Quellen (zum Tumorregister München, zum Krebsregister Chemnitz-Zwickau und zum Tumorzentrum Land Brandenburg) für die Diagnosejahre 1998 bis 2017 zugrunde [32-34]. Demnach ergibt sich laut pU für Patientinnen und Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, ein Anteil von 19,5 %. Durch Multiplikation der Anteilswerte aus den Schritten 2b1 und 2b2 und die Übertragung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ergibt sich laut pU eine Anzahl von 5469 bis 8144 Patientinnen und Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung in das Stadium IV progredieren.

### **Schritt 3) Gesamtinzidenz im Stadium IV**

Mittels Addition der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b2 schätzt der pU eine Gesamtinzidenz von 13 927 bis 21 800 Patientinnen und Patienten im Stadium IV.

#### **Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation**

Der pU legt zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation 1 systematisches Review aus dem Jahr 2017 zugrunde [35]. Aus dieser Publikation entnimmt der pU, dass 8 % bis 12 % der Patientinnen und Patienten mit mKRK eine BRAF-Mutation aufweisen, von denen es sich bei mehr als 90 % um BRAF-V600E-Mutationen handelt. Der pU überträgt die Spanne der Anteilswerte auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3. Es ergeben sich laut pU 1114 bis 2616 inzidente Patientinnen und Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation.

#### **Schritt 5) Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben**

Laut pU stehen keine epidemiologischen Daten von Patientinnen und Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten haben, zur Verfügung. Somit stützt der pU sich bei den Berechnungen auf 1 britische monozentrische retrospektive Fall-Kontroll-Studie [36]. Die Studie umfasste in einem Betrachtungszeitraum von Oktober 2010 bis November 2014 insgesamt 43 Patientinnen und Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren, von denen 39 (90,7 %) eine Erstlinientherapie erhalten haben. Diesen Anteil überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und ermittelt 1010 bis 2373 Patientinnen und Patienten mit mKRK und mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten haben.

#### **Schritt 6) Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten**

Laut pU liegen nur sehr limitierte epidemiologische Daten zur Zweitlinientherapie beim mKRK, insbesondere bei BRAF-V600E-Mutation, vor. Daher greift der pU auf verschiedene Publikationen aus Deutschland, Italien und primär aus den USA [10,37-42] zurück, die sich mehrheitlich in ihren Untersuchungen nicht auf BRAF-V600E-mutierte mKRK beziehen, jedoch Angaben zur Häufigkeit von Zweitlinientherapien bei mKRK liefern. Laut pU ergibt sich aus den Publikationen ein Mittelwert von 59,1 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten. Durch Übertragung dieses Anteilswerts auf Schritt 5 schätzt der pU eine Gesamtzahl von 597 bis 1403 Patientinnen und Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die nach einer Erstlinientherapie mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten.

#### **Schritt 7) Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,9 % [43,44] weist der pU eine Anzahl von 525 bis 1233 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.



### ***Zu Schritt 1 bis 4***

Der pU zieht für Patientinnen und Patienten mit mKRK ausschließlich die Inzidenz heran. Der pU begründet dies damit, dass seiner Ansicht nach die Anzahl der inzidenten in etwa der Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation entspricht, da der pU für diese Patientinnen und Patienten von einem medianen Gesamtüberleben von etwa 1 Jahr ausgeht. Es liegen allerdings Hinweise vor, dass das mediane Gesamtüberleben dieser Patientinnen und Patienten auch länger sein könnte. Der pU zitiert mehrere Publikationen, die ein medianes Gesamtüberleben von mehr als 1 Jahr ausweisen, beispielsweise eine Studie von Loupakis et al. [45], in der für 15 zwischen den Jahren 2008 und 2010 in Italien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation ein medianes Gesamtüberleben von 24,1 Monaten angegeben ist. Somit ist eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten, die seit mehr als 1 Jahr mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation leben, in der Herleitung des pU nicht berücksichtigt.

### ***Zu Schritt 2***

Der pU weist selbst darauf hin, dass die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Daten der einzelnen Register nicht uneingeschränkt vorausgesetzt werden kann. Zum einen ist in einer Vielzahl der Register die Diagnosekategorie C21 (bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals) enthalten, die nicht zum KRK gehört. Zum anderen beruhen die Daten der einzelnen Register teilweise auf älteren Diagnosejahrgängen (z. B. GKR: 2009 bis 2012) und weisen somit eine eingeschränkte Aktualität auf.

### ***Zu Schritt 4***

Es ist unsicher, inwieweit Anteilswerte zu BRAF-Mutationen aus internationalen klinischen Studien vor dem Jahr 2012 mit weiter einschränkenden Ein- und Ausschlusskriterien auf Erwachsene mit mKRK im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Des Weiteren ist unklar, weshalb der pU die von ihm zitierte Auswertung des TKK [10] nicht zugrunde legt, in der laut pU für BRAF-getestete Patientinnen und Patienten, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben, ein etwas höherer Anteil von 14 % mit BRAF-Mutation berichtet wird.

### ***Zu Schritt 6***

Das Vorgehen des pU, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Zweitlinientherapie einzuschränken, ist für die untere Grenze vertretbar. Es fallen jedoch auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet, die 1 Vortherapie erhalten haben. Dieses Kriterium wäre nach Schritt 5 daher bereits erfüllt, wobei dann noch Sterbefälle im Rahmen der Erstlinientherapie zu berücksichtigen sind. Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Zweitlinientherapie trägt somit für die obere Grenze zur tendenziellen Unterschätzung bei.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass eine Prognose der Inzidenz des mKRK bis 2025 schwierig ist. Zwar sei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit UICC-Stadium IV relativ konstant geblieben –

allerdings liegen keine Daten bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten vor, die erst im Verlauf Fernmetastasen bilden. Laut pU könnten frühere Diagnosen und effektivere Behandlungsmöglichkeiten zu einer Abnahme der Metastasierung führen, eine Quantifizierung dieser Effekte sei jedoch nicht möglich. Für die Prävalenz des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation geht der pU davon aus, dass diese zukünftig steigen wird – auch ohne dies quantifizieren zu können.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3 sowie Anhang A) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie benannt, unter Auswahl von

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab,
- Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab,
- FOLFIRI ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab,
- Irinotecan,
- Trifluridin/Tipiracil,
- 5-Fluorouracil ± Bevacizumab und
- Capecitabin ± Bevacizumab

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

### **Vom pU berücksichtigte Therapien**

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3 sowie Anhang A) Angaben zu Encorafenib + Cetuximab sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den folgenden Abschnitten kommentiert werden. Dabei liefert der pU für die Therapie mit 5-Fluorouracil ± Bevacizumab ausschließlich Angaben für die Kombination mit Folinsäure.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu folgenden Therapien, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind:

- FOLFIRI + Panitumumab,
- FOLFIRI + Cetuximab,

- Irinotecan + Cetuximab,
- Irinotecan + Cetuximab + Vemurafenib und
- Dabrafenib + Trametinib + Panitumumab.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Behandlungsprotokolle mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für die jeweilige Therapie kein empfohlenes Behandlungsprotokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Empfehlungen in Leitlinien [46,47].

Für die folgenden Therapien liefert der pU in Modul 3 A (Anhang A) jeweils Angaben zu 1 Behandlungsprotokoll:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin,
- FOLFIRI und
- 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure).

Für diese Therapien liegen weitere Behandlungsprotokolle vor [46-48]. Unter Zugrundelegung dieser weiteren Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.

Bei Encorafenib + Cetuximab werden ausschließlich die vom pU für eine Behandlungsdauer von 1 gesamten Jahr angegebenen Kosten in der Bewertung berücksichtigt. Die zusätzlich vom pU angegebenen zu erwartenden Kosten werden nicht bewertet. Diese basieren auf einer mittleren Behandlungsdauer gemäß der Zulassungsstudie BEACON CRC.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Quellen [21,46-57] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Quellen [21,46-57] – mit folgenden Ausnahmen:

- Bei der Therapie 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure) + Bevacizumab veranschlagt der pU für 5-Fluorouracil 1 Behandlungstag je Zyklus. Der vorliegenden Quelle [46] ist zu entnehmen, dass die Behandlung auch an 2 Tagen je Zyklus mit 5-Fluorouracil durchgeführt werden kann.
- Bei der Therapie 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Bevacizumab veranschlagt der pU für 5-Fluorouracil und Folinsäure 1 Behandlungstag je Zyklus. Der vorliegenden Quelle [46] ist zu entnehmen, dass die Behandlung auch an 2 Tagen je Zyklus mit 5-Fluorouracil und Folinsäure durchgeführt werden kann.

Für Encorafenib veranschlagt der pU der Fachinformation [21] entsprechend eine tägliche Behandlung. Für die Therapie 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure) rundet der pU auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Für Capecitabin rundet der pU sowohl in der Monotherapie als auch in Kombinationstherapien die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf volle Behandlungen ab. In allen anderen Fällen rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen auf und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungen pro Jahr.

### 3.2.2 Verbrauch

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach dem Körpergewicht richtet, veranschlagt der pU ein Körpergewicht von 77 kg. Dies entspricht dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen (77 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [58].

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, veranschlagt der pU eine Körperoberfläche von 1,9 m<sup>2</sup>. Dies entspricht der Körperoberfläche, die sich aus der Anwendung der Du Bois-Formel [59] bei durchschnittlichen Körpermaßen für Erwachsene (77 kg, 172 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [58] ergibt.

Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung den Quellen [21,46-57] – mit folgenden Ausnahmen:

- Für Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab weicht der vom pU veranschlagte Verbrauch (1900 mg pro Gabe) vom Verbrauch laut Fachinformation (1800 mg pro Gabe [51]) für die Körperoberfläche von 1,9 m<sup>2</sup> ab.
- Für Aflibercept wird die Dosis von 308 mg je Behandlung durch die vom pU vorgenommene Stückelung (1 Durchstechflasche mit 100 mg und 1 mit 200 mg Aflibercept) nicht erreicht. Um die Dosis zu erreichen, sind statt der vom pU vorgenommenen Stückelung 2 Durchstechflaschen zu je 200 mg Aflibercept zu veranschlagen.
- Für Ramucirumab wird die Dosis von 616 mg je Behandlung durch die vom pU vorgenommene Stückelung (1 Durchstechflasche mit 100 mg und 1 mit 500 mg Ramucirumab) nicht erreicht. Um die Dosis zu erreichen, ist statt der vom pU vorgenommenen Stückelung 1 weitere Durchstechflasche zu 100 mg Ramucirumab zu veranschlagen.

Der pU veranschlagt für alle Wirkstoffe, die nicht als Hartkapseln oder Tabletten dargereicht werden, Packungen zu je 1 Stück. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für 5-Fluorouracil in den Wirkstärken 1000 mg und 5000 mg ist es wirtschaftlicher, Packungen zu je 5 Stück zu veranschlagen. Statt Packungen zu je 1 Stück in der Wirkstärke

500 mg ± Packungen zu je 1 Stück in der Wirkstärke 250 mg sind Packungen zu je 5 Stück in der Wirkstärke 1000 mg wirtschaftlicher. Statt Packungen zu je 1 Stück in der Wirkstärke 1000 mg + Packungen zu je 1 Stück in der Wirkstärke 250 mg sind Packungen zu je 5 Stück in der Wirkstärke 5000 mg wirtschaftlicher.

- Für Folinsäure in der Wirkstärke 400 mg bzw. 1000 mg ist es wirtschaftlicher, statt Packungen zu je 1 Stück Packungen zu je 5 bzw. 10 Stück zu veranschlagen.

Zusätzlich lässt sich für Folinsäure sowie Irinotecan teilweise mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen zu jeweils geringerer Wirkstärke ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

Auch ist zu beachten, dass die Angaben des pU zu den Therapien Encorafenib + Cetuximab und FOLFIRI ausschließlich je Folgejahr gelten, da im 1. Jahr die Initialdosis von Cetuximab höher liegt [49] bzw. von 5-Fluorouracil niedriger liegt [46], sodass der Verbrauch für diese Therapien im 1. Jahr abweicht.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Encorafenib + Cetuximab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.05.2020 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben für die von ihm veranschlagten Packungen korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.05.2020 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Der pU zieht – sofern zutreffend – Festbeträge heran, er veranschlagt jedoch keine Rabatte auf Basis der Festbeträge. Unter Berücksichtigung dieser Rabatte ergeben sich abweichende Kosten.
- Für Oxaliplatin in der Wirkstärke 50 mg stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung als das vom pU gewählte. Der pU kombiniert Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen abweichende Kosten, wenn ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert werden.

Darüber hinaus ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [60]).

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für alle Therapien bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise für die Prämedikation bei Cetuximab sowie die Überwachung von Laborwerten und von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [21,48-57], vom pU unberücksichtigt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe veranschlagt der pU – sofern zutreffend – jeweils 1-mal je Behandlung statt 1-mal je applikationsfertiger Einheit. Beispielsweise dürfen Irinotecan, 5-Fluorouracil und Folsäure nicht gemischt werden [48,55], sodass bei jeder Behandlung, die diese Wirkstoffe umfasst, mindestens 3 applikationsfertige Einheiten entstehen und die Kosten gemäß Hilfstaxe entsprechend oft zu veranschlagen sind. Das davon abweichende Vorgehen des pU führt zu einer Unterschätzung der Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen bei Therapien, bei denen je Behandlung mehrere applikationsfertige Einheiten mit Zytostatika hergestellt werden. Zusätzlich bleiben für Therapien, die Folsäure umfassen, Kosten für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen (39 €/je applikationsfertiger Einheit) vom pU unberücksichtigt.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

#### *Arzneimittelkosten*

Bei der vom pU vorgenommenen Rundung – sofern zutreffend – der Anzahl der Zyklen bzw. Behandlungen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) ergeben sich folgende Bewertungen der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr:

- Für Encorafenib + Cetuximab ist die Angabe je Folgejahr plausibel. Im 1. Jahr können die Arzneimittelkosten wegen der höheren Initialdosis von Cetuximab höher liegen.
- Für 5-Fluorouracil + Folsäure + Oxaliplatin und FOLFIRI und 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folsäure) stellen die Angaben Überschätzungen dar, da wirtschaftlichere Packungen verfügbar sind und wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden. Die Kosten können abweichen, falls für diese Therapien andere Behandlungsprotokolle veranschlagt werden (siehe Abschnitt 3.2).
- Für 5-Fluorouracil + Folsäure + Oxaliplatin + Bevacizumab stellt die Angabe eine Unterschätzung dar, wenn die Gabe von 5-Fluorouracil und von Folsäure jeweils an 2 Tagen statt an 1 Tag je Zyklus veranschlagt wird (siehe Abschnitt 3.2.1).
- Für Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab stellen die Angaben Überschätzungen dar, da der vom pU veranschlagte Verbrauch für Capecitabin (siehe Abschnitt 3.2.2) mit höheren Kosten verbunden ist, für Oxaliplatin in der Wirkstärke 50 mg wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen und wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden. Werden für Oxaliplatin ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert (siehe Abschnitt 3.2.3), so können höhere Arzneimittelkosten entstehen.

- Für FOLFIRI + Aflibercept oder Ramucirumab stellen die Angaben Unterschätzungen dar, da die erforderliche Dosis Aflibercept bzw. Ramucirumab je Behandlung mit der vom pU vorgenommenen Stückelung nicht erreicht wird (siehe Abschnitt 3.2.2).
- Für FOLFIRI + Bevacizumab und 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure) + Bevacizumab stellen die Angaben Überschätzungen dar, da wirtschaftlichere Packungen verfügbar sind und wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden.
- Für Irinotecan ist die Angabe plausibel. Bei Verwendung einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen mit jeweils geringerer Wirkstärke können niedrigere Kosten entstehen (siehe Abschnitt 3.2.2).
- Für Trifluridin/Tipiracil ist die Angabe plausibel.
- Für Capecitabin stellt die Angabe eine Überschätzung dar, wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden.
- Für Capecitabin + Bevacizumab ist die Angabe noch in der Größenordnung plausibel, auch wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden.

Wird die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr berechnet, so ergeben sich teilweise abweichende Arzneimittelkosten.

#### *Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe*

Für alle Therapien bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Bei der vom pU vorgenommenen Rundung – sofern zutreffend – der Anzahl der Zyklen bzw. Behandlungen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) ergeben sich folgende Bewertungen der vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe pro Patientin bzw. Patient pro Jahr:

- Für alle Therapien, die nicht 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure) umfassen, sind die Angaben plausibel. Wird die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr berechnet, so ergeben sich teilweise abweichende Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
- Für alle Therapien, die 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure) umfassen, stellen die Angaben Unterschätzungen dar, da der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika je Behandlung maximal 1-mal statt je applikationsfertiger Einheit veranschlagt und / oder da er keine Kosten für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Laut pU kommen für die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation infrage, wobei ein Teil der Verschreibungen auf andere

Therapien entfällt und der pU von einem maximal möglichen Versorgungsanteil von ca. 70 % ausgeht.

Der pU geht nicht davon aus, dass es aufgrund von Kontraindikationen zu einer wesentlichen Verminderung der Versorgungsanteile kommt.

Der pU gibt an, dass 12 % der Patientinnen und Patienten im Encorafenib/Cetuximab-Arm der Studie BEACON CRC die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, wobei nicht abschätzbar ist, inwiefern diese Abbruchrate dem klinischen Alltag entspricht. In Modul 3 A (Abschnitt 3.3.5) gibt der pU an, dass die Behandlung Erwachsener mit mKRC mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, regelhaft weit kürzer als 1 Jahr ausfällt (Angabe des pU zur mittleren Behandlungsdauer im Encorafenib/Cetuximab-Arm der Studie BEACON CRC: 5,75 Monate).

Laut pU erfolgt die Therapie mit Encorafenib + Cetuximab ambulant.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Encorafenib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Encorafenib + Cetuximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRR mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab</li> <li>▪ Irinotecan</li> <li>▪ Trifluridin/Tipiracil</li> <li>▪ 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin ± Bevacizumab</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab als Vergleichstherapie gewählt, was keiner der vom G-BA festgelegten Optionen entspricht.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRR: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Encorafenib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRC mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	525–1233	Die Angabe stellt tendenziell eine Unterschätzung dar. Der maßgebliche Grund hierfür – trotz bestehender Unsicherheiten – ist die Annahme eines medianen Gesamtüberlebens von 1 Jahr bei Patientinnen und Patienten mit mKRC mit einer BRAF-V600E-Mutation. Es liegen Hinweise vor, dass das mediane Gesamtüberleben dieser Patientinnen und Patienten auch länger sein könnte.

a. Angabe des pU  
BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRC: metastasiertes Kolonkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Encorafenib + Cetuximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit	134 343,66 <sup>a</sup>	Die Angaben zu Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind je Folgejahr plausibel <sup>b</sup> . Im 1. Jahr können die Arzneimittelkosten wegen der höheren Initialdosis von Cetuximab höher liegen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt.
5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin	mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	23 599,35 <sup>a</sup>	Die Angaben zu Arzneimittelkosten stellen Überschätzungen dar, da wirtschaftlichere Packungen verfügbar sind und wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden <sup>b</sup> . Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe stellen Unterschätzungen dar, da der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nur 1-mal je Behandlung statt je applikationsfertiger Einheit veranschlagt und / oder da er keine Kosten für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen veranschlagt. Die Kosten können abweichen, falls für diese Therapien andere Behandlungsprotokolle veranschlagt werden.
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan		31 841,10 <sup>a</sup>	
5-Fluorouracil <sup>c</sup>		18 839,34 <sup>a</sup>	
5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Bevacizumab		62 597,88 <sup>a</sup>	
Capecitabin + Oxaliplatin		14 335,45 <sup>a</sup>	
Capecitabin + Oxaliplatin + Bevacizumab	60 404,29 <sup>a</sup>	Die Angaben zu Arzneimittelkosten stellen Überschätzungen dar, da der vom pU veranschlagte Verbrauch für Capecitabin mit höheren Kosten verbunden ist, da für Oxaliplatin in der Wirkstärke 50 mg wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen und wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden. Werden für Oxaliplatin ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert, so können höhere Arzneimittelkosten entstehen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. <sup>b</sup>	

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan + Aflibercept	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	64 958,76 <sup>a</sup>	Die Angaben zu Arzneimittelkosten stellen Unterschätzungen dar, da die erforderliche Dosis Aflibercept bzw. Ramucirumab je Behandlung mit der vom pU vorgenommenen Stückelung nicht erreicht wird <sup>b</sup> . Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe stellen Unterschätzungen dar, da der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nur 1-mal je Behandlung statt je applikationsfertiger Einheit veranschlagt und da er keine Kosten für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen veranschlagt.
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan + Ramucirumab		99 227,70 <sup>a</sup>	
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan + Bevacizumab		76 526,64 <sup>a</sup>	Die Angaben zu Arzneimittelkosten stellen Überschätzungen dar, da wirtschaftlichere Packungen verfügbar sind und wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden <sup>b</sup> . Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe stellen Unterschätzungen dar, da der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nur 1-mal je Behandlung statt je applikationsfertiger Einheit veranschlagt und / oder da er keine Kosten für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen veranschlagt.
5-Fluorouracil <sup>c</sup> + Bevacizumab		52 368,39 <sup>a</sup>	
Irinotecan		22 589,46 <sup>a</sup>	
Trifluridin/Tipiracil		47 369,33 <sup>d</sup>	Die Angabe zu Arzneimittelkosten ist plausibel <sup>b</sup> . Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt.
Capecitabin		2982,74 <sup>d</sup>	Die Angabe zu Arzneimittelkosten stellt eine Überschätzung dar, wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden <sup>b</sup> . Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt.
Capecitabin + Bevacizumab		49 051,58 <sup>a</sup>	Die Angabe zu Arzneimittelkosten ist noch in der Größenordnung plausibel, auch wenn Rabatte auf Basis der Festbeträge berücksichtigt werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. <sup>b</sup>

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
<p>a. Angabe des pU. Sie besteht aus Arzneimittelkosten, die auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % beruhen, und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>b. Wird die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr berechnet, so ergeben sich – mit Ausnahme von 5-Fluorouracil (in Kombination mit Folinsäure) – entsprechend abweichende Kosten.</p> <p>c. Die Angaben des pU sowie der Kommentar gelten für die Kombination mit Folinsäure.</p> <p>d. Angabe des pU. Sie besteht ausschließlich aus Arzneimittelkosten, die auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % beruhen.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: metastasiertes Kolonkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

*„Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fach-information zu Encorafenib entnommen.*

##### ***Dosierung und Art der Anwendung***

*Die Behandlung sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg (4 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab (die Dosierung von Cetuximab erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Cetuximab-Fachinformation). Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Sie können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit Grapefruitsaft sollte vermieden werden. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosis-reduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein (Dosisanpassungen von Cetuximab erfolgen entsprechend den Empfehlungen der Cetuximab-Fachinformation).*

##### ***Gegenanzeigen***

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

*Gegenanzeigen bezüglich Cetuximab sind der Cetuximab-Fachinformation zu entnehmen.*

##### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

*Vor der Einnahme von Encorafenib muss bei den Patienten ein metastasiertes Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation mittels eines validierten Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Kolorektalkarzinomen, die eine BRAF-V600E-Mutation exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.*

*Bei Anwendung von Encorafenib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten. Blutungsereignisse Grad  $\geq 3$  sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.*

*Bei Anwendung von Encorafenib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Uveitis, Iritis und Iridozyklitis. Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden.*

*Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Es wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren. Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein EKG durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringern, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden.*

*Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primäre kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können unter Encorafenib auftreten. Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung erfolgen. Die Behandlung mit Encorafenib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden. Zudem sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT-Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.*

*Unter der Anwendung von Encorafenib wurden abnormale Leberwerte beobachtet. Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen.*

*Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung von Encorafenib muss bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen; darüber hinaus wird unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen.*

*Die Anwendung von Encorafenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Anwendung von Encorafenib als Einzelwirkstoff oder in Kombination*

*mit Cetuximab wurde häufig ein Anstieg des Kreatininwertes berichtet. Die beobachteten Fälle von Nierenversagen, einschließlich akutem Nierenschaden und Niereninsuffizienz, waren im Allgemeinen mit Erbrechen und Dehydratation assoziiert. Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Sollten sich erhöhte Kreatininwerte zeigen, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen des Arzneimittels erfolgen. Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.*

*Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Encorafenib sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitors mit Encorafenib sollte mit Vorsicht erfolgen.*

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung bezüglich Cetuximab sind der Cetuximab-Fachinformation zu entnehmen.*

#### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

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

*Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit bezüglich Cetuximab sind der Cetuximab-Fachinformation zu entnehmen.*

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



## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Alberta Health Services. Metastatic Colorectal Cancer - Clinical Practice Guideline GI-003, Version 10 (Effective Date: February, 2018) [online]. [Zugriff: 24.03.2020]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
3. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida: tumori del colon [online]. 10.2019 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_LG\\_AIOM\\_Colon-1.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Colon-1.pdf).
4. Cancer Council Australia. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer: short form summary of NHMRC approved recommendations [online]. 01.2018 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/images/e/ed/Colorectal\\_cancer\\_guidelines\\_short\\_for\\_m.pdf](https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/images/e/ed/Colorectal_cancer_guidelines_short_for_m.pdf).
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group Esmo Guidelines Working. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25: iii1-9.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 2.1 [online]. 01.2019 [Zugriff: 03.06.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales\\_Karzinom/Version\\_2/LL\\_KRK\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf).
7. 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.
8. Alberta Health Service. Panitumumab and cetuximab toxicity management guidelines [online]. 07.2015 [Zugriff: 04.08.2020]. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-panitumumab.pdf>.
9. Alberta Health Service. Metastatic Colorectal Cancer - Clinical Practice Guideline GI-003, Version 11 (Effective Date: April, 2020) [online]. 04.2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.

10. iOmedico AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom - Sonderauswertung: BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit mCRC: Testungsrate, Behandlung und Outcome (Modul A und B). 2020.

11. Fabre P. MORSE-CRC Daten. 2020.

12. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H et al. Kolonkarzinom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 10.2018 [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@pdf-latest?filename=kolonkarzinom.pdf>.

13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer - Version 3 2020 [online]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).

14. Array BioPharma. Study of encorafenib + cetuximab plus or minus binimetinib vs. irinotecan/cetuximab or infusional 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab with a safety lead-in of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (BEACON CRC): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.07.2020 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928224>.

15. Array BioPharma. A multicenter, randomized, open-label, 3-arm phase 3 study of encorafenib + cetuximab plus or minus binimetinib vs. irinotecan/cetuximab or infusional 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA)/irinotecan (folfiri)/cetuximab with a safety lead-in of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.07.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005805-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35).

16. Array BioPharma. Study of encorafenib + cetuximab plus or minus binimetinib vs. irinotecan/cetuximab or infusional 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab with a safety lead-in of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (BEACON CRC): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.07.2020 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02928224>.

17. Array BioPharma. Clinical study ARRAY-818-302: the BEACON CRC study (Bibimetinib, Encorafenib, And Cetuximab COMbiNed to treat BRAF-mutant ColoRectal Cancer); a multicenter, randomized, open-label, 3-arm phase 3 study of encorafenib + cetuximab plus or minus binimetinib vs. irinotecan/cetuximab or infusional 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA)/irinotecan (folfiri)/cetuximab with a safety lead-in of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2019 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/24/NCT02928224/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/24/NCT02928224/Prot_000.pdf).

18. Array BioPharma. Statistical analysis plan: the BEACON CRC study (Bibimetinib, Encorafenib, And Cetuximab COmbiNed to treat BRAF-mutant ColoRectal Cancer); a multicenter, randomized, open-label, 3-arm phase 3 study of encorafenib + cetuximab plus or minus binimetinib vs. irinotecan/cetuximab or infusional 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA)/irinotecan (folfiri)/cetuximab with a safety lead-in of encorafenib + binimetinib + cetuximab in patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.01.2019 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/24/NCT02928224/SAP\\_001.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/24/NCT02928224/SAP_001.pdf).
19. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study. J Clin Oncol 2019; 37(17): 1460-1469.
20. 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): 1632-1643.
21. Pierre Fabre Pharma. Braftovi: Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe [online]. [Zugriff: 08.04.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).
23. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg. 2017.
24. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016.
25. Hamburgisches Krebsregister. Klinische Krebsregistrierung - Jahresbericht 2018. 2019.
26. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017 - Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017.
27. Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19. 2018.
28. Saarländisches Krebsregister. Epidemiologischer Kurzbericht – Bösartige Neubildungen, Rektum (ICD-10: C19, C20, ICD-9: 154.0, 154.1). Diagnosejahre 2015/2016. 2019.
29. Saarländisches Krebsregister. Epidemiologischer Kurzbericht – Bösartige Neubildungen, Kolon (ICD-10: C18, ICD-9: 153). Diagnosejahre 2015/2016. 2019.
30. Pritzkeleit R, Holzmann J, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Krebs in Schleswig-Holstein - Band 11, Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017.
31. Gemeinsames Krebsregister Berlin. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 (Jahresbericht). 2015.

32. Tumorregister München. ICD-10 C18-C20: Darmtumor Survival [online]. [Zugriff: 08.04.2020]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>.
33. Krebsregister Chemnitz-Zwickau. EB Chemnitz-Zwickau (West Sachsen), Kolorektale Karzinome C18-C21. 2019.
34. Tumorzentrum Land Brandenburg. Qualitätsbericht 2013 – Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, Cottbus, überarbeitete Auflage 2014.
35. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2648-2657.
36. Kayhanian H, Goode E, Sclafani F, Ang JE, Gerlinger M, Gonzalez de Castro D et al. Treatment and Survival Outcome of BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Matched Case-Control Study. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17(1): e69-e76.
37. 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): 1306-1315.
38. Eschenburg W. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms - Was bringen Substanzen nach der Standardtherapie? [online]. [Zugriff: 07.05.2020]. (ONCOReg - Register zur Versorgungsforschung und Qualitätssicherung im Sektor niedergelassener onkologisch tätiger Ärzte). URL: <https://www.rgb-onkologie.de/en/publikationen/>.
39. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(2): djt371.
40. Hess GP, Wang PF, Quach D, Barber B, Zhao Z. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Patterns of Chemotherapy and Biologic Therapy Use in US Medical Oncology Practice. *J Oncol Pract* 2010; 6(6): 301-307.
41. Hess LM, Cui ZL, Mytelka DS, Han Y, Goodloe R, Schelman W. Treatment patterns and survival outcomes for patients receiving second-line treatment for metastatic colorectal cancer in the USA. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34(4): 581-588.
42. Parikh RC, Du XL, Morgan RO, Lairson DR. Patterns of Treatment Sequences in Chemotherapy and Targeted Biologics for Metastatic Colorectal Cancer: Findings from a Large Community-Based Cohort of Elderly Patients. *Drugs Real World Outcomes* 2016; 3(1): 69-82.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand: März 2020 [online]. [Zugriff: 06.05.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF2\\_020Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf).

44. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit zum 30.09.2019; Stand: 08.01.2020 [online]. [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
45. 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.
46. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Kolon- und Rektumkarzinom: medikamentöse Tumortherapie [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 08.2017 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoese-tumortherapie?show\\_content=1](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoese-tumortherapie?show_content=1).
47. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer - Version 3 [online]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
48. BENDALIS. Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
49. Merck. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Roche. Avastin: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
51. accord Healthcare. Capecitabin Accord 150 mg | 300 mg | 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
52. onkovis. Calciumfolinat onkovis 10 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. STADAPHARM. Oxaliplatin STADA 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
54. SANOFI GENZYME. ZALTRAP 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 15.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
55. AqVida. Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 15.07.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

56. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 15.07.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
57. SERVIER Deutschland. Lonsurf: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 04.2020 [Zugriff: 15.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
58. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4)
59. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
60. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt 2020; Teil 1(31): 1512-1516.

## **Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studie BEACON CRC**

Die vom pU eingeschlossene Studie BEACON CRC wird im Folgenden zur Information dargestellt. Auf Grundlage der Studie BEACON CRC können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

### **A.1 – Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika**

Tabelle 10 und Tabelle 11 beschreiben die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie BEACON CRC.

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
BEACON CRC	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK (ECOG-PS ≤ 1), einer BRAF-V600E-Mutation und einer Tumordprogression nach 1 oder 2 Therapieregimes im metastasierten Stadium	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Encorafenib + Cetuximab (N = 220)</li> <li>▪ Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (N = 221)</li> <li>▪ Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab (N = 224)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: ≤ 28 Tage</li> <li>▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptable Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Tod</li> <li>▪ Beobachtung<sup>c</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende<sup>d</sup></li> </ul>	<p>221 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Südkorea, Russische Föderation, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Spanien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>05/2017–laufend</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>1. Datenschnitt</u>: 11.02.2019 (geplante Primäranalyse)</li> <li>▪ <u>2. Datenschnitt</u>: 15.08.2019 (Update-Analyse zur Wirksamkeit)<sup>e</sup></li> <li>▪ <u>finale Analyse</u>: Nach Erreichung der OS-Ereignisrate von 80 % (voraussichtlich bis Ende 2021)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär: OS und Gesamtansprechrate</li> <li>▪ sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</li> </ul>



Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. In diesem Arm wurde Encorafenib nicht zulassungskonform eingesetzt. Der Arm wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 12 beschrieben.</p> <p>d. Bis alle Patientinnen und Patienten mindestens 1 Jahr nach Randomisierung nachbeobachtet worden und mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten verstorben waren (oder Lost to Follow-up)</p> <p>e. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden der EMA vorgelegt. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, ob die EMA die Ergebnisse dieses Datenschnitts angefordert hat.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
BEACON CRC	Verabreichung in Zyklen zu 28 Tagen ▪ Encorafenib: 1-mal täglich, oral, 300 mg + ▪ Cetuximab: 1-mal wöchentlich, i. v. Infusion, 1. Dosis 400 mg/m <sup>2</sup> KOF in 120 Minuten gefolgt von jeweils 250 mg/m <sup>2</sup> KOF in 60 Minuten	Verabreichung in Zyklen zu 28 Tagen Wahl der folgenden beiden Optionen durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt: ▪ Cetuximab: 1-mal wöchentlich, i. v. Infusion, 1. Dosis 400 mg/m <sup>2</sup> KOF in 120 Minuten, alle weiteren Anwendungen 250 mg/m <sup>2</sup> KOF in 60 Minuten + ▪ Irinotecan: 1-mal alle 2 Wochen, i. v. Infusion, 180 mg/m <sup>2</sup> in 90 Minuten oder gemäß Standard am Prüffzentrum oder ▪ Cetuximab: 1-mal wöchentlich, i. v. Infusion, 1. Dosis 400 mg/m <sup>2</sup> KOF in 120 Minuten, alle weiteren Anwendungen 250 mg/m <sup>2</sup> KOF in 60 Minuten + ▪ FOLFIRI: □ Irinotecan: 1-mal alle 2 Wochen, i. v. Infusion, 180 mg/m <sup>2</sup> in 90 Minuten oder gemäß Standard am Prüffzentrum □ Folinsäure: 1-mal alle 2 Wochen, i. v. Infusion, 400 mg/m <sup>2</sup> KOF in 120 Minuten oder gemäß Standard am Prüffzentrum □ 5-Fluorouracil: 1-mal alle 2 Wochen, - i. v. Bolus, 400 mg/m <sup>2</sup> KOF, nicht länger als 15 Minuten, dann - i. v. Infusion 2400 mg/m <sup>2</sup> KOF über 46–48 Stunden oder gemäß Standard am Prüffzentrum
Dosisreduktion / -unterbrechung und Therapieabbruch weitgehend gemäß Fachinformation		

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 oder 2 Standardtherapieregimes im metastasierten Stadium <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Patientinnen und Patienten, die 2 Vortherapien erhalten hatten, mussten zuvor Oxaliplatin erhalten haben oder Oxaliplatin musste angeboten und abgelehnt worden sein, es sei denn, es war kontraindiziert</li> <li>▫ adjuvante Chemotherapie konnte als Therapieregime mitgezählt werden, falls während der Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach ihrem Ende ein Rückfall auftrat</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RAF-Inhibitoren</li> <li>▪ MEK-Inhibitoren</li> <li>▪ Cetuximab, Panitumumab oder andere EGFR-Inhibitoren</li> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ medizinische notwendige Behandlungen, z. B. für Hand-Fuß-Syndrom, Durchfall, Erbrechen, hämatopoetische Wachstumsfaktoren</li> </ul> <p><b>Verbotene Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krebstherapie, z. B. zytotoxische Chemotherapie, kleinmolekulare zielgerichtete Wirkstoffe, Biologika, Immunmodulatoren, Hormontherapie</li> <li>▪ Radiotherapie (außer palliative Radiotherapie, die weniger als 10 % der Knochenmarkreserve betrifft)</li> <li>▪ pflanzliche Therapie</li> <li>▪ starke CYP3A4-Inhibitoren</li> </ul>	
<p>CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MEK: Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 12 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 12: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>BEACON CRC</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis Rücknahme der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Tod oder Studienende <sup>a</sup>
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30, PGIC), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem was zuerst eintrat)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-C)	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem was zuerst eintrat)
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem was zuerst eintrat) <sup>b</sup>
a. Bis alle Patientinnen und Patienten mindestens 1 Jahr nach Randomisierung nachbeobachtet worden und mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten verstorben waren (oder Lost to Follow-up) b. Darüber hinaus wurden neu auftretende SUEs, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden konnte, auch über diesen Zeitraum hinaus erfasst.  EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; PGIC: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Tabelle 13 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie BEACON CRC.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Encorafenib + Cetuximab N = 220	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 221
<b>BEACON CRC</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (12)	58 (12)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	57 / 43
Region, n (%)		
Nordamerika	29 (13)	29 (13)
Europa	144 (65)	125 (57)
Rest der Welt	47 (21)	67 (30)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	25 (11)	39 (18)
kaukasisch / weiß	183 (83)	172 (78)
andere <sup>a</sup>	12 (5) <sup>b</sup>	10 (5) <sup>b</sup>
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.
ECOG-PS bei Beginn der Studienbehandlung, n (%)		
0	112 (51)	108 (49)
1	104 (47)	113 (51)
2	4 (2) <sup>c</sup>	0 (0)
Krankheitsstadium bei Studieneinschluss, n (%)		
IV	220 (100)	221 (100)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
linkes Kolon inklusive Rektum	83 (38)	68 (31)
rechtes Kolon	110 (50)	119 (54)
linkes und rechtes Kolon	11 (5)	22 (10)
unbekannt	16 (7)	12 (5)
Anzahl betroffener Organe, n (%)		
≤ 2	117 (53)	123 (56)
≥ 3	103 (47)	98 (44)
Metastasenlokalisierung, n (%)		
Leber	134 (61)	128 (58)
Lunge	83 (38)	86 (39)
Lymphknoten	82 (37)	88 (40)
Peritoneum / Omentum	97 (44)	93 (42)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Encorafenib + Cetuximab N = 220</b>	<b>Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 221</b>
<b>KRAS-Mutationsstatus (Zentrallabor), n (%)</b>		
Mutation erkannt	1 (< 1)	5 (2)
keine Mutation erkannt	201 (91)	200 (90)
Ergebnis der Bestimmung unklar	7 (3)	4 (2)
fehlend	11 (5)	12 (5)
<b>BRAF-V600E-Mutationsstatus (Zentrallabor), n (%)</b>		
Mutation erkannt	201 (91)	201 (91)
keine Mutation erkannt <sup>d</sup>	3 (1)	5 (2)
unklar <sup>d, e</sup>	16 (7) <sup>b</sup>	15 (7) <sup>b</sup>
<b>BRAF-V600E-Mutationsstatus im zentralen und / oder lokalen Labor nachgewiesen, n (%)</b>	218 (99)	221 (100)
<b>Anzahl an systemischen Vortherapien der metastasierten Erkrankung, n (%)</b>		
1	146 (66)	145 (66)
2	74 (34)	75 (34)
> 2	0 (0)	1 (< 1)
<b>frühere Behandlung mit Irinotecan, n (%)</b>	114 (52)	117 (53)
<b>frühere Behandlung mit Oxaliplatin, n (%)</b>	210 (95)	202 (91)
<b>Therapieabbruch, n (%)</b>	186 (85) <sup>f</sup>	186 (84) <sup>f</sup>
<b>Studienabbruch, n (%)</b>	135 (61) <sup>g</sup>	172 (78) <sup>g</sup>
<p>a. Ureinwohner Amerikas / Ureinwohner Alaskas, andere oder aus Gründen der Vertraulichkeit nicht berichtet  b. eigene Berechnung  c. Die 4 Patientinnen und Patienten wiesen gemäß IVRS bei Randomisierung einen ECOG-PS von 1 auf.  d. Einordnung in diese Kategorien wurde als Major Protocol Deviation erachtet.  e. mit den 3 Kategorien keine neoplastischen Zellen im Gewebe, Ergebnis der Bestimmung unklar, fehlend  f. Davon 6 (3 %) im Interventionsarm und 11 (5 %) im Kontrollarm aufgrund von Tod. Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch begannen von den Randomisierten 4 (2 %) im Interventionsarm und 28 (13 %) im Kontrollarm die Therapie nicht.  g. davon 128 (58 %) im Interventionsarm und 151 (68 %) im Kontrollarm aufgrund von Tod</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRI: Irinotecan; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IVRS: Interactive Voice Response System; k. A.: keine Angabe; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 14 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 14: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

<b>Studie</b>	<b>Encorafenib + Cetuximab</b>	<b>Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI</b>
<b>Dauer Studienphase</b>	<b>N = 220</b>	<b>N = 221</b>
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>BEACON CRC</b>		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 216	N = 193
Median [Q1; Q3]	4,44 [2,73; 8,28]	1,38 [0,92; 3,02]
Mittelwert (SD)	5,75 (4,19)	2,41 (2,76)
Beobachtungsdauer [Monate]		
<b>Gesamtüberleben</b>	N = 220	N = 221
Median [Q1; Q3]	7,90 [4,48; 11,30]	5,55 [3,02; 8,90]
Mittelwert (SD)	8,57 (5,24)	6,47 (4,79)
<b>Morbidität</b>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 213	N = 194
Median [Q1; Q3]	4,67 [2,76; 8,31]	1,87 [1,02; 3,52]
Mittelwert (SD)	5,82 (4,20)	2,73 (2,80)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N = 214	N = 194
Median [Q1; Q3]	4,71 [2,79; 8,31]	1,87 [1,02; 3,52]
Mittelwert (SD)	5,82 (4,19)	2,73 (2,80)
PGIC	N = 208	N = 177
Median [Q1; Q3]	4,71 [2,83; 8,33]	1,91 [1,08; 3,71]
Mittelwert (SD)	5,88 (4,20)	2,87 (2,84)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	N = 214	N = 194
Median [Q1; Q3]	4,71 [2,79; 8,31]	1,87 [1,02; 3,52]
Mittelwert (SD)	5,82 (4,19)	2,73 (2,80)
FACT-C	N = 214	N = 195
Median [Q1; Q3]	4,71 [2,79; 8,31]	1,87 [1,02; 3,52]
Mittelwert (SD)	5,82 (4,19)	2,72 (2,79)
<b>Nebenwirkungen</b>	N = 216	N = 193
Median [Q1; Q3]	4,94 [3,22; 8,69]	2,17 [1,51; 3,71]
Mittelwert (SD)	6,16 (4,12)	3,09 (2,70)
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 15 zeigt, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten nach dem Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 15: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 3$  Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm<sup>a</sup>) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) <sup>a</sup>	
	Encorafenib + Cetuximab N = 220	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 221
<b>BEACON CRC</b>		
1. Folgetherapie, gesamt <sup>b</sup>	120 (54,5)	112 (50,7)
IRI-haltige Kombinationschemotherapie + VEGF(R)i	24 (20,0)	11 (9,8)
Radiotherapie	25 (20,8)	7 (6,3)
andere Chemotherapie	5 (4,2)	15 (13,4)
IRI-haltige Kombinationschemotherapie oxaliplatinhaltige Kombinationschemotherapie	14 (11,7)	2 (1,8)
BRAFi + MEKi + EGFRi	6 (5,0)	10 (8,9)
IRI + Oxaliplatin Kombinationschemotherapie + VEGF(R)i	1 (0,8)	13 (11,6)
palliative Operation	5 (4,2)	5 (4,5)
Kinase-Inhibitor	6 (5,0)	4 (3,6)
oxaliplatinhaltige Kombinationschemotherapie + VEGF(R)i	7 (5,8)	2 (1,8)
IRI-haltige Kombinationschemotherapie + EGFRi	2 (1,7)	6 (5,4)
BRAFi + EGFRi + IRI	0 (0)	5 (4,5)
IRI + EGFRi	1 (0,8)	5 (4,5)
andere Chemotherapie + VEGFi	2 (1,7)	3 (2,7)
Immuntherapie	3 (2,5)	2 (1,8)
IRI	5 (4,2)	0 (0)
BRAFi + EGFRi	1 (0,8)	3 (2,7)
2. Folgetherapie, gesamt <sup>c</sup>	23 (10,4)	44 (19,9)
andere Chemotherapie	8 (34,8)	7 (15,9)
Kinase-Inhibitor	4 (17,4)	3 (6,8)
oxaliplatinhaltige Kombinationschemotherapie	1 (4,3)	4 (9,1)
IRI + Oxaliplatin Kombinationschemotherapie + VEGF(R)i	3 (13,0)	1 (2,3)
BRAFi + EGFRi	0 (0)	3 (6,8)
BRAFi + MEKi + EGFRi	0 (0)	3 (6,8)



Tabelle 15: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 3$  Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm<sup>a)</sup>) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) <sup>a</sup>	
	Encorafenib + Cetuximab N = 220	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 221
a. Absteigend sortiert nach der Summe der Häufigkeiten in den beiden Behandlungsarmen b. Prozentangaben der einzelnen Therapieoptionen beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Therapie als 1. Folgetherapie c. Prozentangaben der einzelnen Therapieoptionen beziehen sich in den folgenden Zeilen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Therapie als 2. Folgetherapie  BRAFi: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B Inhibitor; EGFRi: Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; MEKi: Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase Inhibitor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF(R)i: Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors bzw. des betreffenden Rezeptors		

## A.2 – Patientenrelevante Endpunkte und Verzerrungspotenzial

### Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 16 zeigt, welche Endpunkte der Studie BEACON CRC eingeschlossen werden.

Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (PGIC)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>a</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G <sup>c</sup> )	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes (SOC, UEs und schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])
BEACON CRC	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30                      b. gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30                      c. ausgefüllt wurde der FACT-C, der aus dem generischen FACT-G und der indikationsspezifischen CCS besteht; aufgrund von Abweichungen vom Scoringalgorithmus der CCS sind die Ergebnisse zum FACT-C nicht verwertbar.                      d. Abbruch mindestens einer der jeweiligen Komponenten                      e. keine verwertbaren Daten vorhanden, da Rücklaufquoten zu gering</p> <p>CCS: kolonkarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; IRI: Irinotecan; PGIC: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

**Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Tabelle 17 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) der Studie BEACON CRC.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BEACON CRC	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a. Im Interventionsarm 4 (2%) vs. im Kontrollarm 28 (13%) Patientinnen und Patienten (Differenz > 5%) begannen die Behandlung nicht. Sie fehlen vollständig in den Analysen für alle Endpunkte außer Gesamtüberleben; für das Gesamtüberleben liegt keine Information vor, wie viele dieser Patientinnen und Patienten weiterbeobachtet wurden und somit Information zur Auswertung beitragen. FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

### Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 18 beschreibt das endpunktübergreifende und das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Studie BEACON CRC.

Tabelle 18: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (PGIC)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>a</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G <sup>c</sup> )	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs und schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	
BEACON CRC	H	H	H <sup>e, f</sup>	g	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>e</sup>	

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30  
b. gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30  
c. ausgefüllt wurde der FACT-C, der aus dem generischen FACT-G und der indikationsspezifischen CCS besteht; aufgrund von Abweichungen vom Scoringalgorithmus der CCS sind die Ergebnisse zum FACT-C nicht verwertbar.  
d. Abbruch mindestens einer der jeweiligen Komponenten  
e. unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei potenziell informativer Zensierung. Früher, starker Rückgang der Beobachtungen führt dazu, dass dargestellte Effekte Aussagen zu nur etwa den ersten 6 Monaten nach Randomisierung erlauben. Außerdem sind die Analysen post hoc festgelegt: keine Begründung, warum nicht auch nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung adjustiert wurde, wie für die geplanten Auswertungen. Für die patientenberichteten Endpunkte kommt hinzu, dass die Werte der Erhebung zu Behandlungsende und der Nachuntersuchung nach 30 Tagen nicht in die Analyse eingehen.  
f. offenes Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung  
g. keine verwertbaren Daten vorhanden, da Rücklaufquoten zu gering

CCS: kolonkarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; H: hoch; IRI: Irinotecan; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

### **A.3 – Ergebnisse**

Die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.08.2019 der Studie BEACON CRC sind in Tabelle 19 und Tabelle 20 zusammengefasst. Die häufigen Nebenwirkungen sind in Abschnitt A.4 dargestellt und die Kaplan-Meier-Kurven in Abschnitt A.5.

Tabelle 19: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkung, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab		Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI		Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>BEACON CRC</b>					
<b>Mortalität</b>					
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 <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>b</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	216	0,1 [0,0; 0,1] 212 (98,1)	193	0,1 [0,1; 0,1] 190 (98,4)	–
SUEs	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 <sup>c</sup>
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	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 <sup>c</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	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 <sup>c</sup>
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 <sup>c</sup>
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 <sup>c</sup>
<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. Ergebnisse basieren auf der Sicherheitspopulation, das sind alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Studienmedikation erhielten; Zuordnung zu den Behandlungsarmen: wie behandelt, wenn alle Gaben von Studienmedikation nicht der Randomisierung entsprachen; das trifft auf keine Patientin oder keinen Patienten zu.</p> <p>c. HR [95 %-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>d. Abbruch mindestens 1 der Komponenten</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; IRI: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subdomäne	Encorafenib + Cetuximab			Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI			Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]	
<b>BEACON CRC</b>							
<b>Morbidity</b>							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>d, e</sup>	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) <sup>f, g</sup>							
Fatigue	190	39,8 (25,3)	1,97 [-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 -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 -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 -0,28 [-0,48; -0,07]

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subdomäne	Encorafenib + Cetuximab			Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI			Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]	
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 -0,53 [-0,74; -0,31]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC QLQ-C30 <sup>d</sup>							
globaler Gesund- heitsstatus	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 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 <sup>d</sup>							
FACT-C Gesamtscore	Ergebnisse aufgrund der Abweichung vom Scoring-Manual nicht verwertbar						
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 0,29 [0,09; 0,50]



Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subdomäne	Encorafenib + Cetuximab			Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI			Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]	
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 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
kolonkarzi- nomspezifi- sche Subskala	Ergebnisse aufgrund der Abweichung vom Scoring-Manual nicht verwertbar						

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. Die Auswertung gemäß der Responsekriterien 7 und 10 Punkte werden hier nicht dargestellt, da in den vorliegenden Responderanalysen potenziell die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen werden. Dies liegt daran, dass im Kontrollarm der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Erhebung schon früh viel größer war als im Interventionsarm. Daher ist das MMRM der Operationalisierung Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorzuziehen.  
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.  
g. Die Auswertungen gemäß dem Responsekriterium 10 Punkte werden nicht dargestellt, da in den vorliegenden Responderanalysen potenziell die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen werden. Dies liegt daran, dass im Kontrollarm der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Erhebung schon früh viel größer war als im Interventionsarm. Daher ist das MMRM der Operationalisierung Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorzuziehen.

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subdomäne	Encorafenib + Cetuximab			Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI			Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI
	N	Werte	Mittlere	N	Werte	Mittlere	
		Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]		Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW <sup>a</sup> [95 %-KI]	
CCS: kolonkarzinomspezifische Subskala; 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; IRI: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala							

#### A.4 – Häufige Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für den Datenschnitt am 15.08.2019 die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ), Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
<b>BEACON CRC</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	212 (98,1)	190 (98,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	176 (81,5)	160 (82,9)
Diarrhoe	83 (38,4)	94 (48,7)
Uebelkeit	82 (38,0)	84 (43,5)
Abdominalschmerz	60 (27,8)	54 (28,0)
Erbrechen	59 (27,3)	61 (31,6)
Obstipation	39 (18,1)	39 (20,2)
Schmerzen Oberbauch	22 (10,2)	15 (7,8)
Bauch aufgetrieben	16 (7,4)	8 (4,1)
Darmobstruktion	14 (6,5)	8 (4,1)
Stomatitis	13 (6,0)	45 (23,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	164 (75,9)	141 (73,1)
Dermatitis akneiform	65 (30,1)	77 (39,9)
Ausschlag	32 (14,8)	28 (14,5)
trockene Haut	28 (13,0)	16 (8,3)
Pruritus	24 (11,1)	10 (5,2)
Ausschlag makulo-papuloes	19 (8,8)	11 (5,7)
Hautlaesion	17 (7,9)	3 (1,6)
Hauthyperpigmentierung	16 (7,4)	2 (1,0)
Erythem	13 (6,0)	4 (2,1)
Hyperkeratose	12 (5,6)	0 (0)
Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	11 (5,1)	15 (7,8)
Pruritus generalisiert	11 (5,1)	3 (1,6)
Alopezie	9 (4,2)	21 (10,9)
Hautfissuren	9 (4,2)	13 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	160 (74,1)	120 (62,2)
Ermuedung	72 (33,3)	54 (28,0)
Asthenie	52 (24,1)	53 (27,5)
Fieber	40 (18,5)	28 (14,5)
Oedem peripher	23 (10,6)	14 (7,3)
Schmerz	10 (4,6)	3 (1,6)
Unwohlsein	6 (2,8)	11 (5,7)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	122 (56,5)	45 (23,3)
Arthralgie	49 (22,7)	3 (1,6)
Myalgie	33 (15,3)	4 (2,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	29 (13,4)	5 (2,6)
Rueckenschmerzen	28 (13,0)	27 (14,0)
Schmerz in einer Extremität	25 (11,6)	2 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	106 (49,1)	45 (23,3)
Kopfschmerz	43 (19,9)	5 (2,6)
Schwindelgefühl	16 (7,4)	16 (8,3)
Geschmacksstörung	10 (4,6)	8 (4,1)
periphere Neuropathie	10 (4,6)	5 (2,6)
Syndrom der ruhelosen Beine	10 (4,6)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	101 (46,8)	91 (47,2)
Appetit vermindert	67 (31,0)	56 (29,0)
Hypomagnesaemie	25 (11,6)	19 (9,8)
Hypokaliaemie	13 (6,0)	27 (14,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99 (45,8)	68 (35,2)
Harnwegsinfektion	17 (7,9)	6 (3,1)
Nasopharyngitis	13 (6,0)	3 (1,6)
Paronychie	12 (5,6)	19 (9,8)
Konjunktivitis	11 (5,1)	3 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	8 (3,7)	10 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	82 (38,0)	52 (26,9)
Dyspnoe	28 (13,0)	20 (10,4)
Husten	20 (9,3)	11 (5,7)
Epistaxis	15 (6,9)	8 (4,1)
Dysphonie	12 (5,6)	3 (1,6)
Lungenembolie	3 (1,4)	10 (5,2)
Untersuchungen	66 (30,6)	59 (30,6)
Gewicht erniedrigt	24 (11,1)	12 (6,2)
Alaninaminotransferase erhöht	14 (6,5)	14 (7,3)
Bilirubin im Blut erhöht	11 (5,1)	8 (4,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7 (3,2)	10 (5,2)
Aspartataminotransferase erhöht	6 (2,8)	14 (7,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	14 (7,3)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	21 (10,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	64 (29,6)	5 (2,6)
Melanozytischer Naevus	34 (15,7)	0 (0)
Papillom der Haut	14 (6,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	50 (23,1)	67 (34,7)
Anaemie	42 (19,4)	36 (18,7)
Neutropenie	3 (1,4)	36 (18,7)
Augenerkrankungen	43 (19,9)	9 (4,7)
Sehen verschwommen	10 (4,6)	1 (0,5)
Trockenes Auge	10 (4,6)	3 (1,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42 (19,4)	17 (8,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40 (18,5)	26 (13,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	20 (9,3)	14 (7,3)
Psychiatrische Erkrankungen	39 (18,1)	17 (8,8)
Schlaflosigkeit	24 (11,1)	13 (6,7)
Angst	10 (4,6)	5 (2,6)
Gefäßkrankungen	30 (13,9)	17 (8,8)
Herzkrankungen	24 (11,1)	10 (5,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (8,3)	9 (4,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17 (7,9)	4 (2,1)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für  
Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens  
1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
<b>BEACON CRC</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	86 (39,8)	77 (39,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (16,7)	35 (18,1)
Darmobstruktion	11 (5,1)	7 (3,6)
Diarrhoe	0 (0)	10 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (9,3)	16 (8,3)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei $\geq 10$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind oder im Komparatorarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich:  
Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
<b>BEACON CRC</b>		
<b>Gesamtrate schwere U Es (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	124 (57,4)	124 (64,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	42 (19,4)	52 (26,9)
Darmobstruktion	10 (4,6)	5 (2,6)
Abdominalschmerz	7 (3,2)	10 (5,2)
Diarrhoe	6 (2,8)	20 (10,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (11,1)	29 (15,0)
Asthenie	8 (3,7)	10 (5,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	22 (10,2)	20 (10,4)
Untersuchungen	20 (9,3)	30 (15,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	16 (8,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (8,3)	22 (11,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (6,5)	37 (19,2)
Anaemie	12 (5,6)	13 (6,7)
Neutropenie	2 (0,9)	20 (10,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (6,0)	4 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (4,6)	3 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (4,6)	5 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (4,2)	16 (8,3)
Gefäßerkrankungen	8 (3,7)	10 (5,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (3,2)	12 (6,2)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei <math>\geq 10</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind oder im Komparatorarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRI: Irinotecan; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
<b>BEACON CRC</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	26 (12,0)	33 (17,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (3,7)	8 (4,1)
Darmobstruktion	2 (0,9)	1 (0,5)
Abdominalschmerz	1 (0,5)	0 (0)
Darmperforation	1 (0,5)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,5)	1 (0,5)
Dickdarmperforation	1 (0,5)	0 (0)
Duenn darmobstruktion	1 (0,5)	2 (1,0)
Magenblutung	1 (0,5)	0 (0)
Abdominalhernie	0 (0)	1 (0,5)
Erbrechen	0 (0)	1 (0,5)
Stomatitis	0 (0)	2 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,4)	2 (1,0)
kognitive Stoerung	1 (0,5)	0 (0)
Rueckenmarkskompression	1 (0,5)	0 (0)
periphere Neuropathie	1 (0,5)	0 (0)
ischaemischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,5)
Neurotoxizitaet	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	3 (1,4)	2 (1,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	1 (0,5)	0 (0)
International normalised ratio erhoeht	1 (0,5)	0 (0)
Transaminasen erhoeht	1 (0,5)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	2 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,9)	1 (0,5)
Aspiration	1 (0,5)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,9)	0 (0)
akute Nierenschaedigung	2 (0,9)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (0,9)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,5)	0 (0)
Perikarderguss	1 (0,5)	0 (0)



Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,9)	2 (1,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (0,9)	2 (1,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	4 (2,1)
Anaemie	1 (0,5)	1 (0,5)
Febrile Neutropenie	0 (0)	1 (0,5)
Neutropenie	0 (0)	2 (1,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (0,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	0 (0)
Krebsschmerzen	1 (0,5)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Leberversagen	1 (0,5)	0 (0)
Gallengangobstruktion	0 (0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	3 (1,6)
Asthenie	0 (0)	2 (1,0)
Ermuedung	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	4 (2,1)
Dermatitis akneiform	0 (0)	1 (0,5)
Ausschlag	0 (0)	1(0,5)
Ausschlag makulo-papuloes	0 (0)	1(0,5)
Urtikaria	0 (0)	1(0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	2 (1,0)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0)	1 (0,5)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	0 (0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	0 (0)	3 (1,6)
Dehydratation	0 (0)	1 (0,5)
Hyperkalzaemie	0 (0)	1 (0,5)
Mangelernaehrung	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab vs. Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab N = 216	Cetuximab + IRI oder Cetuximab + FOLFIRI N = 193
SOC <sup>a</sup>		
PT <sup>a</sup>		

a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
 FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; IRI: Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff;  
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: unerwünschtes Ereignis

### A.5 – Kaplan-Meier-Kurven

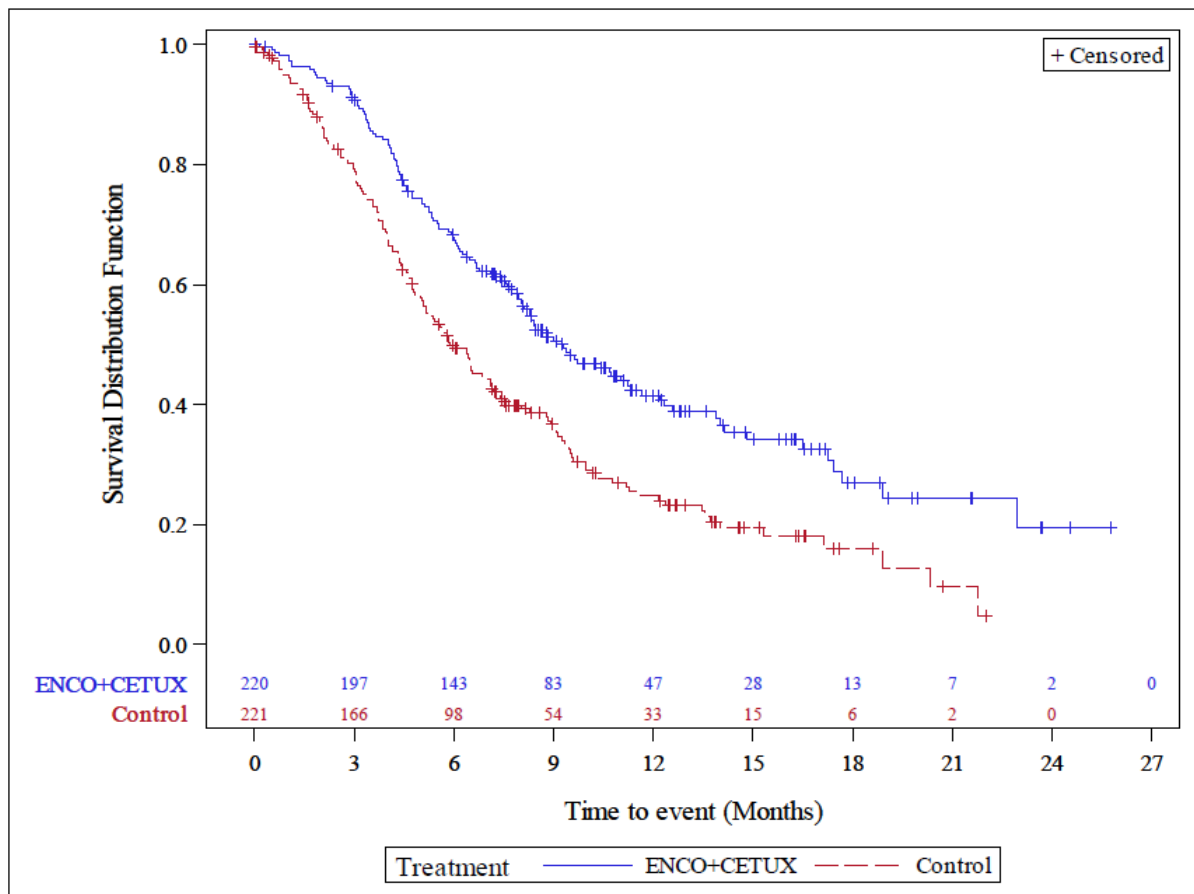


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, FAS)

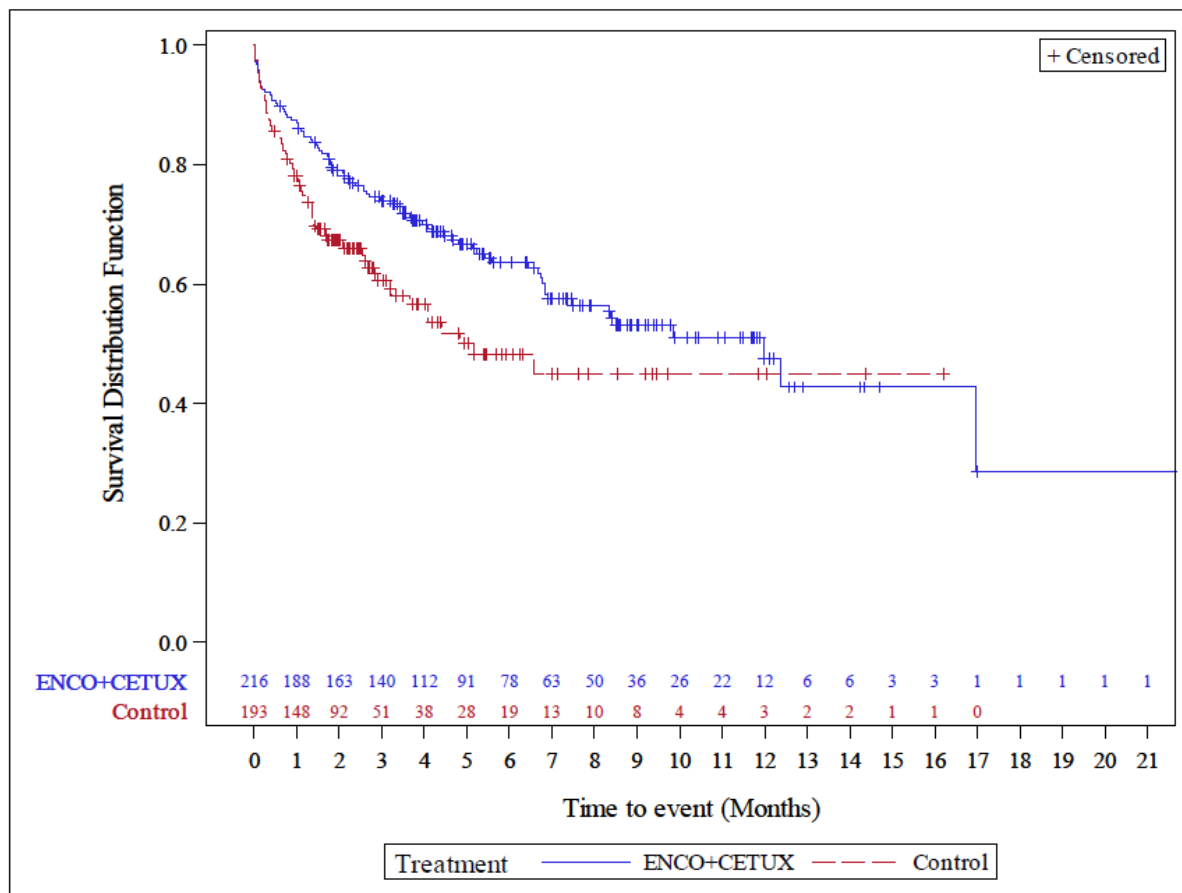


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

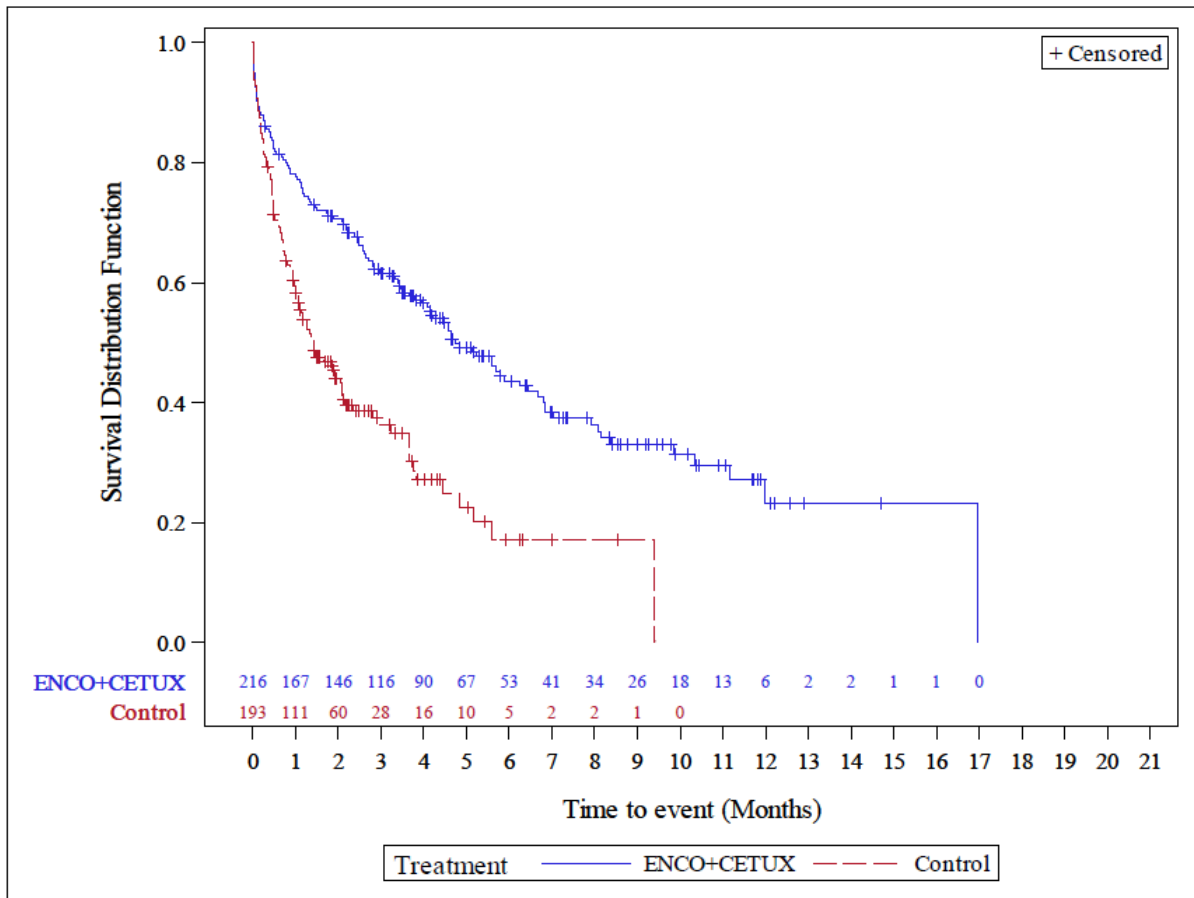


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

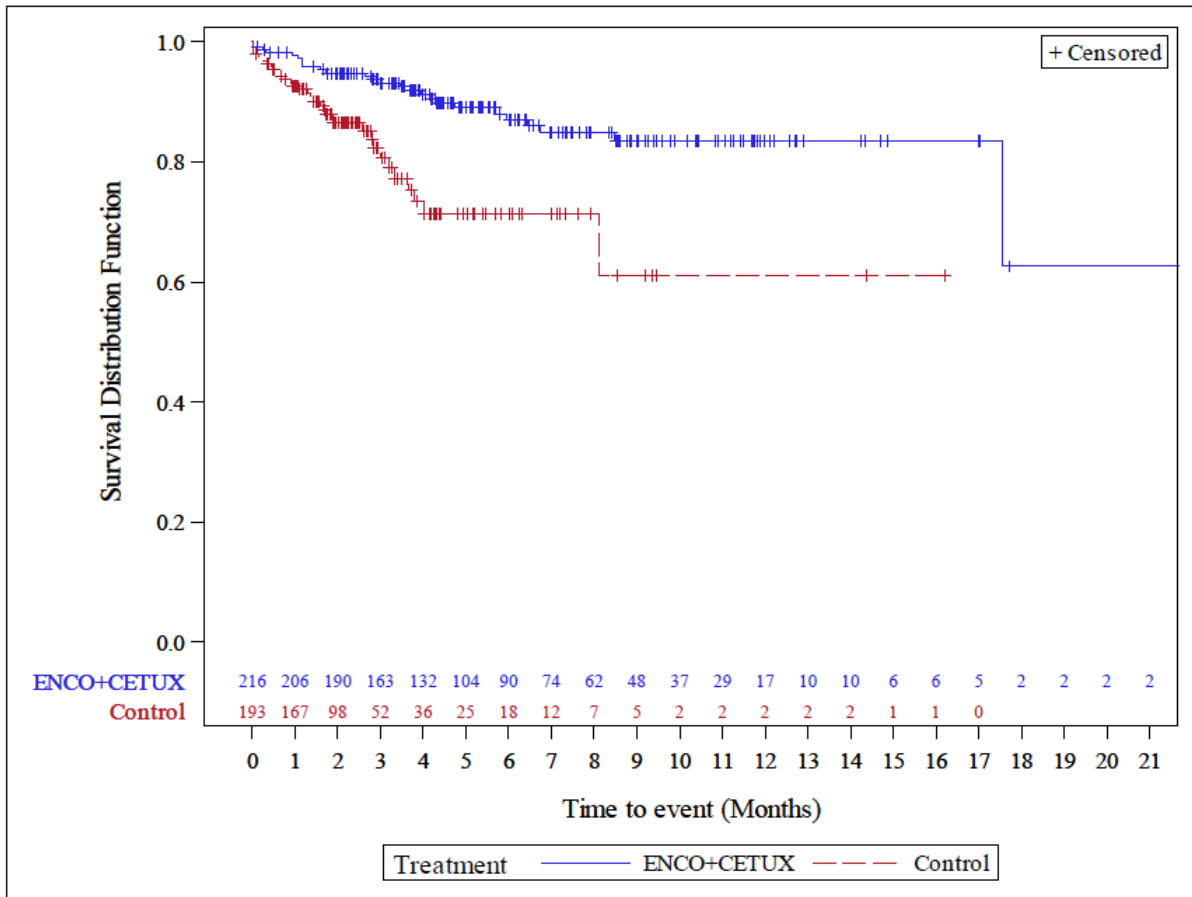


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UE (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

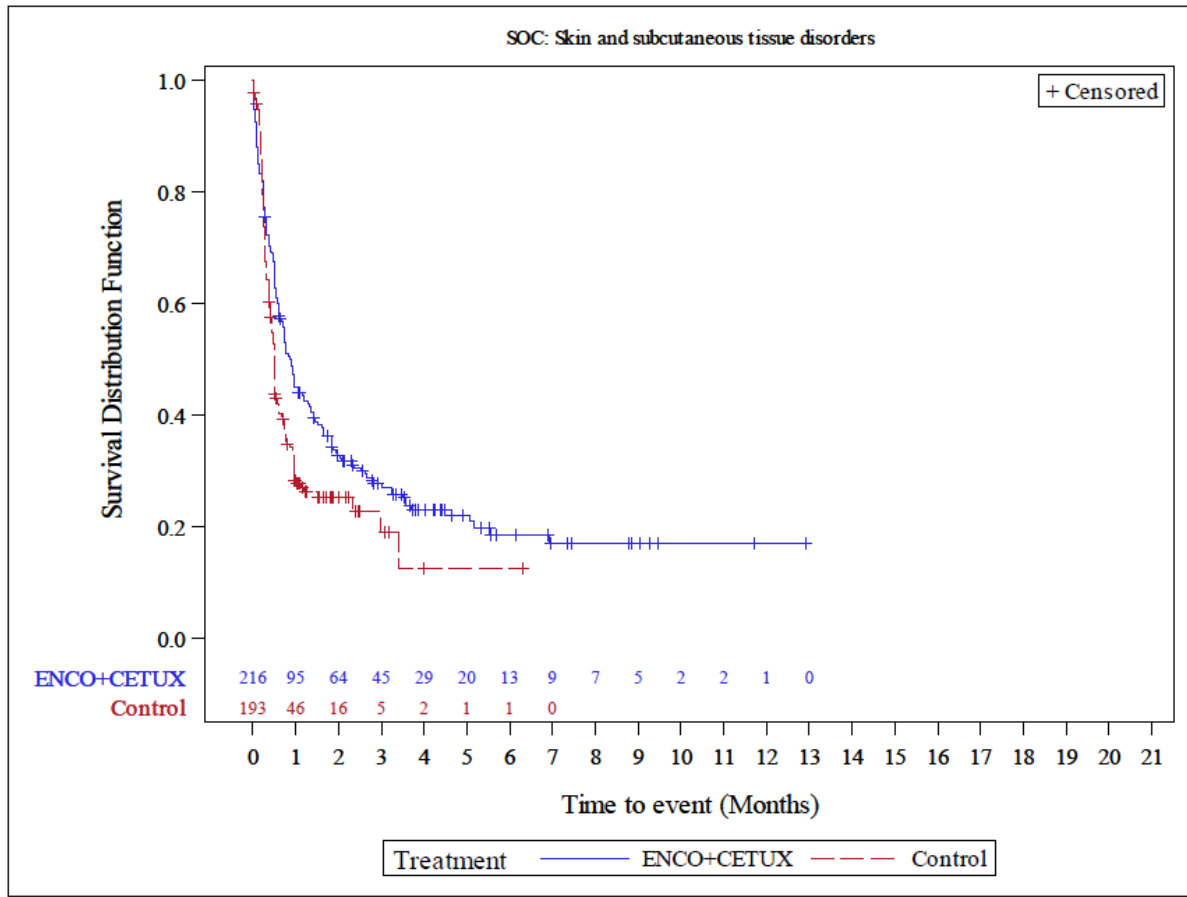


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

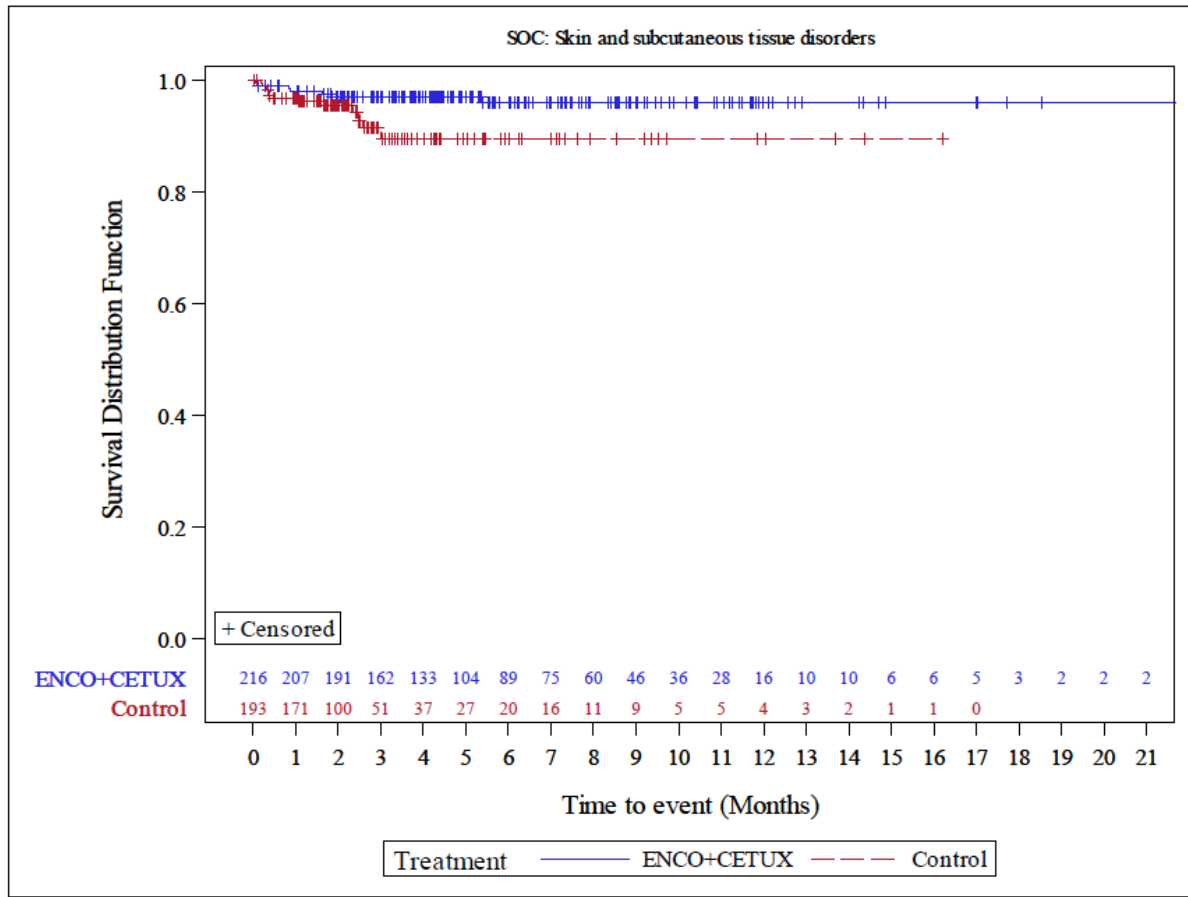


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) (Studie BEACON CRC, Datenschnitt 15.08.2019, Safety-Population)

## **Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

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

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

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

<b>Institution</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Anonym, Deutsche ILCO e. V - Bundesverband	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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