

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin (FOLFOX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) mit einer BRAF V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung	individualisierte Therapie^{b, c, d} unter Auswahl von: ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab ▪ Kombinationstherapie aus Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan + Oxaliplatin (FOLFOXIRI) ± Bevacizumab ▪ Pembrolizumab (ist anzuwenden bei Patientinnen und Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität [MSI-H] oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz [dMMR]) ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (ist anzuwenden bei Patientinnen und Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität [MSI-H] oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz [dMMR])
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und des Mikrosatellitenstabilitätsstatus getroffen werden. c. Gemäß GBA soll die Entscheidung für eine Chemotherapie-Triplette in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes getroffen werden (Eine Chemotherapie-Triplette kann bei sehr gutem Allgemeinzustand eine Option sein). d. Laut GBA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA weitgehend. Davon abweichend führt er für Patientinnen und Patienten, deren Tumor eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist, die Wirkstoffe Pembrolizumab sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht als Optionen der individualisierten Therapie auf. Für die Nutzenbewertung bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie BREAKWATER herangezogen. Die Studie BREAKWATER ist eine laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und der Chemotherapie FOLFOX, bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin, angewendet im modifizierten Schema

(mFOLFOX6), gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Im Vergleichsarm standen den Prüferärztinnen und Prüferärzten die Chemotherapieregime mFOLFOX6, 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan (FOLFOXIRI) oder Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) jeweils ± Bevacizumab zur Auswahl.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation, die für die metastasierte Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, deren Tumor eine MSI-H oder eine dMMR aufwies, konnten nur eingeschlossen werden, wenn eine Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren für sie aufgrund einer Vorerkrankung nicht infrage kam. Dies betraf insgesamt 1 Patientin bzw. 1 Patienten. Für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR, für die eine Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren infrage kommt, lässt sich auf Basis der Studie BREAKWATER daher keine Aussage zum Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX ableiten.

Für die Bewertung ist der randomisierte Phase-3-Teil der Studie BREAKWATER relevant und hieraus die Arme B (Intervention) und C (Vergleichsarm). Auf den Interventionsarm und den Vergleichsarm wurden 236 bzw. 243 Patientinnen und Patienten randomisiert. Vor der Randomisierung wurde durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt festgelegt, welches Chemotherapieregime die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuteilung zum Vergleichsarm erhalten sollte. Die Behandlung mit mFOLFOX6 im Interventionsarm sowie mit den verschiedenen Optionen einer Chemotherapie im Vergleichsarm erfolgte weitgehend gemäß den Empfehlungen der Fachinformationen und Leitlinien.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes. Sofern die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes von der Behandlung profitierten, konnte sie in beiden Studienarmen auch über eine Krankheitsprogression hinaus fortgesetzt werden.

Primäre Endpunkte der Studie BREAKWATER sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Gesamtansprechrate (ORR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Studie BREAKWATER ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 06.01.2025 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individualisierte Therapie, wobei davon ausgegangen wird, dass den Prüferärztinnen und Prüferärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Im Vergleichsarm der Studie BREAKWATER standen den Prüferärztinnen und Prüferärzten die Chemotherapieregime mFOLFOX6, CAPOX und FOLFOXIRI jeweils $\pm$ Bevacizumab zur Verfügung.

Gemäß Studienprotokoll waren keine Kriterien für die Auswahl des Chemotherapieregimes oder für den Einsatz von Bevacizumab vorgegeben, die Entscheidung lag im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes. Insgesamt standen im Rahmen der Studie aber unterschiedlich intensive Chemotherapieregime zur Verfügung.

Bei mFOLFOX6 handelt es sich um eine Modifikation des FOLFOX4-Regimes. Beide Regime sind in der S-3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom beschrieben, wonach das modifizierte Regime international bevorzugt würde.

Alle 3 Chemotherapieregime wurden im Vergleichsarm eingesetzt, und die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (86 %) erhielt zusätzlich Bevacizumab. Auch wenn keine weiteren Informationen zur jeweiligen Auswahl vorliegen, wird in der vorliegenden Studiensituation davon ausgegangen, dass die eingesetzten Therapien die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abbilden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BREAKWATER als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig und für alle weiteren Endpunkte als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Für die weiteren Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist das Verzerrungspotenzial aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als hoch zu bewerten. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete

Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ergänzend ist in der vorliegenden Datenkonstellation zu beachten, dass die geschätzte mediane Überlebenszeit im Interventionsarm nur eingeschränkt interpretierbar ist. Aus der Kaplan-Meier-Kurve wird ersichtlich, dass der Median für die Überlebenszeit nach einer Phase der Plateaubildung bei nur noch einer geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten unter Risiko erreicht wird. Zudem liegen vor dem Zeitpunkt des geschätzten Medians sehr viele Zensurierungen vor (119 [50,4 %]). Dies spiegelt sich insgesamt auch im dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall von [21,7; n. e.] Monaten wider.

Morbidität

Für Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Nachteil von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs und schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs und schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Nachteil von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Arthralgie (PT, UEs), Myalgie (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Arthralgie (PT, UEs), Myalgie (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Nachteil von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diarrhö (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs) und Hypertonie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, der maßgeblich für die Gesamtabwägung ist. Daneben zeigen sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für 2 spezifische UEs Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß.

Demgegenüber stehen negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Maßgeblich hier ist insbesondere ein höherer Schaden bei der Gesamtrate der schweren UEs mit geringem Ausmaß (Anhaltspunkt). Hinzu kommen negative Effekte für mehrere teils schwere spezifische UEs jeweils mit Anhaltspunkten für einen höheren Schaden mit bis zu beträchtlichem Ausmaß.

Zudem liegen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Auswertungen vor.

Zusammenfassend ergibt sich in der Abwägung der positiven und negativen Effekte für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinienbehandlung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) mit einer BRAF V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von: ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab ▪ Kombinationstherapie aus Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan + Oxaliplatin (FOLFOXIRI) ± Bevacizumab ▪ Pembrolizumab (ist anzuwenden bei Patientinnen und Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität [MSI-H] oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz [dMMR]) ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (ist anzuwenden bei Patientinnen und Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität [MSI-H] oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz [dMMR])	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^{e, f}
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und des Mikrosatellitenstabilitätsstatus getroffen werden. c. Gemäß GBA soll die Entscheidung für eine Chemotherapie-Triplette in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes getroffen werden (Eine Chemotherapie-Triplette kann bei sehr gutem Allgemeinzustand eine Option sein). d. Laut GBA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. In die Studie BREAKWATER wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. f. In die Studie BREAKWATER konnten Patientinnen und Patienten, deren Tumor eine MSI-H oder eine dMMR aufwies, nur eingeschlossen werden, wenn für sie eine Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren nicht infrage kam. Dies betraf insgesamt 1 Patientin bzw. 1 Patienten. Für Patientinnen und Patienten dieser Population, für die eine Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren infrage kommt, liegen somit keine Daten vor, sodass sich für sie keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten lässt. BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität		

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