

Encorafenib (Kolorektalkarzinom, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-88

Version: 1.0

Stand: 12.10.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2367

DOI: 10.60584/A26-88

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Encorafenib (Kolorektalkarzinom, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.07.2026

Interne Projektnummer

A26-88

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-88>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Encorafenib (Kolorektalkarzinom, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-88>.

Schlagwörter

Encorafenib, Cetuximab, kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT04607421

Keywords

Encorafenib, Cetuximab, colorectal neoplasm, Benefit Assessment, NCT04607421

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Leo Padva
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Annalena Dunkel
- Michaela Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Encorafenib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin (FOLFOX) ist zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation angezeigt.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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

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

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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 GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]). Kommentare zum Dossier und 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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.18
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.41
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.41
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.43
I 4.3 Ergebnisse	I.45
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.49
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.51
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.51
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.54
I 6 Literatur	I.58
I Anhang A Suchstrategien	I.60
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.61
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.61
I Anhang B.2 Nebenwirkungen	I.62
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.73
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.84

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX	I.9
Tabelle 3: Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX ...	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX vs. individualisierte Therapie	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.30
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab	I.33
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab	I.36
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.39
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.42
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.44
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab	I.46
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.52
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	I.55

Tabelle 18: Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.57
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab	I.74
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.78
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.79
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.81

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie BREAKWATER	I.24
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie BREAKWATER.....	I.61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie BREAKWATER.....	I.62
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie BREAKWATER	I.63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie BREAKWATER.....	I.64
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie BREAKWATER	I.65
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Studie BREAKWATER.....	I.66
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs), Studie BREAKWATER.....	I.67
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myalgie (PT, UEs), Studie BREAKWATER.....	I.68
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie BREAKWATER.....	I.69
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Studie BREAKWATER.....	I.70
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Studie BREAKWATER	I.71
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs), Studie BREAKWATER.....	I.72

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
BICR	Blinded Independent Central Review
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
CAPIRI	Capecitabin + Irinotecan
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FOLFIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mFOLFOX6	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema)
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
NGS	Next Generation Sequencing
ORR	Gesamtansprechrate
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFS	progressionsfreies Überleben
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Er begründet dies damit, dass er diese Patientinnen und Patienten als nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst ansieht,

weil für sie gemäß Leitlinien in der Erstlinienbehandlung eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor vorgesehen sei. Für die Nutzenbewertung bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung wird gegenüber der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Encorafenib (Stand zum 04.05.2026)
- bibliografische Recherche zu Encorafenib (letzte Suche am 04.05.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Encorafenib (letzte Suche am 04.05.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Encorafenib (letzte Suche am 04.05.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Encorafenib (letzte Suche am 27.07.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX vs. individualisierte Therapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
C4221015 (BREAKWATER ^d)	ja	nein	ja ^e	ja [2]	ja [3-5]	ja [6,7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des GBA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. e. Sponsor der Studie BREAKWATER ist die Firma Pfizer Inc. Pierre Fabre und Pfizer Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Encorafenib in Europa und anderen Regionen geschlossen. FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten ^b)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
BREAKWATER	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolonrektalkarzinom (Stadium IV) ▪ mit einer BRAF- V600E-Mutation ^d ▪ keine systemische Therapie für metastasierte Erkrankungen ^e ▪ ECOG-PS 0 oder 1	<u>Phase-3</u> Encorafenib + Cetuximab (N = 158) ^f Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 (N = 236) Chemotherapie ± Bevacizumab ^a (N = 243) <u>Kohorte-3</u> Encorafenib + Cetuximab + FOLFIRI (N = 73) ^f FOLFIRI ± Bevacizumab (N = 74) ^f	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes, Widerruf der Einwilligung, Tod oder Ende der Studie Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Ende der Studie	258 Studienzentren in 29 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Indien, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 12/2020–laufend Datenschnitte: ▪ 22.12.2023 ^h ▪ 06.01.2025 ⁱ	primär: PFS (nach BICR) und ORR (nach BICR) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten ^b)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
a. Therapie nach Auswahl der Prüferin oder des Prüfers, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX. b. Den randomisierten Studienteilen vorgelagert war ein nicht randomisierter Safety-Lead-in in 2 einarmigen Kohorten. Dieser ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant und wird nicht dargestellt. c. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. d. Nachgewiesen im Tumorgewebe oder Blut mittels PCR oder NGS e. Als systemische Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung gilt laut Studienprotokoll auch eine adjuvante Chemotherapie nach Operation oder eine neoadjuvante systemische Therapie mit oder ohne Bestrahlung (jeweils im Frühstadium [Stadien I bis III]), sofern während dieser Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapiegabe neue Läsionen oder Anzeichen eines Rezidivs aufgetreten sind. f. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. h. Präspezifizierte ORR-Analyse 8 Monate nach Randomisierung der ersten 220 Patientinnen und Patienten oder nach Abschluss der Rekrutierung des Phase-3-Teils, je nachdem, was später eintritt i. Präspezifizierte PFS-Analyse nach 254 PFS-Ereignissen (geplant nach mindestens 230 PFS-Ereignissen und frühestens 12 Monate nach Abschluss der Rekrutierung des Phase-3-Teils). BICR: Blinded Independent Central Review; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Gesamtansprechrate; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehrseitige Tabelle)

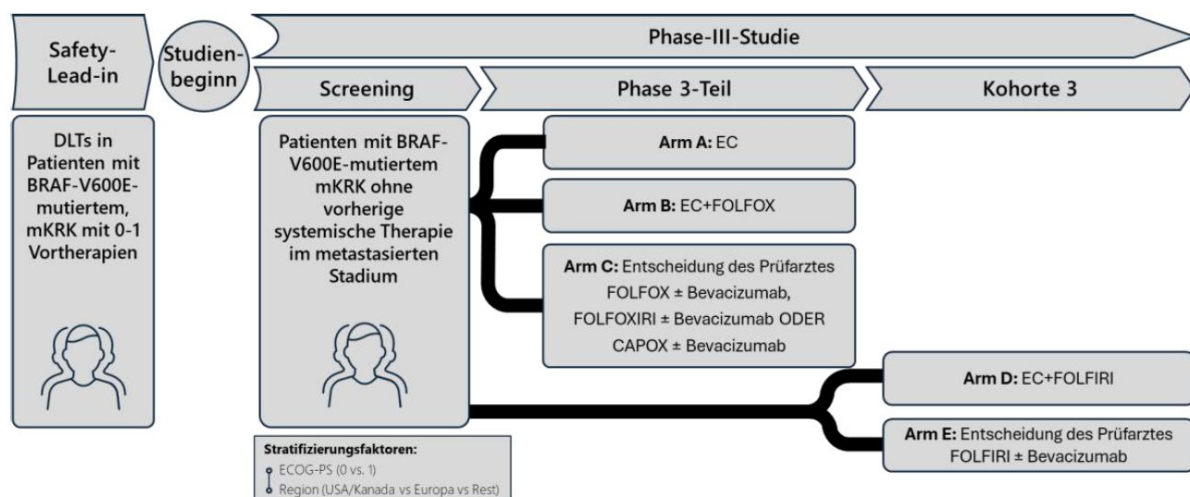
Studie	Intervention	Vergleich
BREAKWATER	<u>Encorafenib</u> 300 mg, 1-mal täglich, oral + <u>Cetuximab</u> 500 mg/m² KOF i. v. alle 2 Wochen + <u>mFOLFOX6 alle 2 Wochen</u> Folinsäure 400 mg/m² KOF i. v. 5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus gefolgt von 5-FU 2400 mg/m² KOF i. v. als Dauerinfusion über 46–48 Stunden Oxaliplatin 85 mg/m² KOF i. v.	Chemotherapie <u>mFOLFOX6 alle 2 Wochen</u> Folinsäure 400 mg/m² KOF i. v. 5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus gefolgt von 5-FU 2400 mg/m² KOF i. v. als Dauerinfusion über 46–48 Stunden Oxaliplatin 85 mg/m² KOF i. v. oder <u>FOLFOXIRI alle 2 Wochen</u> Folinsäure 400 mg/m² KOF i. v. 5-FU 2400 oder 3200 mg/m² KOF i. v. als Dauerinfusion über 46–48 Stunden Oxaliplatin 85 mg/m² KOF i. v. Irinotecan 165 mg/m² KOF i. v. oder <u>CAPOX alle 3 Wochen</u> Capecitabin 1000 mg/m² KOF 2-mal täglich, oral an den Tagen 1 bis 14 Oxaliplatin 130 mg/m² KOF i. v. jeweils ± Bevacizumab^b
Dosisanpassung: ▪ Encorafenib: Dosisreduktion auf 225 bzw. 150 mg/Tag bei Toxizität; Reeskalation zur nächsthöheren Dosis möglich bei Verbesserung über 14 Tage ▪ Cetuximab: maximal 2 Dosisreduktionen auf 400 bzw. 300 mg/m² erlaubt beim Auftreten von Toxizität; keine Reeskalation erlaubt ▪ Beim Absetzen von Encorafenib oder Cetuximab muss jeweils der andere Wirkstoff auch abgesetzt werden, die Chemotherapie kann fortgeführt werden. Wird mFOLFOX6 vollständig oder partiell abgesetzt, können im Interventionsarm Encorafenib und Cetuximab fortgeführt werden ▪ Anpassung der Chemotherapie gemäß lokalem Standard		
Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms^c ▪ BRAF-Inhibitoren (z. B. Dabrafenib, Vemurafenib) oder EGFR-Inhibitoren (z. B. Cetuximab, Panitumumab) ▪ größere Operation oder Abschluss einer Strahlentherapie ≤ 4 Wochen vor Randomisierung sowie Strahlentherapie unter Einschluss von mehr als 30 % des Knochenmarks ▪ Prüfmedikation ≤ 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Gabe der Studienmedikation		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Begleitbehandlung erforderlich ▪ Prämedikation mindestens 1 Stunde vor der 1. Cetuximab-Gabe mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid erforderlich; vor den weiteren Gaben nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers erlaubt ▪ grundsätzlich jede für die Versorgung der Patientinnen und Patienten erforderliche Begleitmedikation z. B. Antiemetika^d ▪ komplette Resektion der metastasierten Erkrankung ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF, Erythropoetin) nach der ersten Gabe der Studienmedikation nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers nicht erlaubt ▪ weitere systemische antineoplastische Therapien oder Prüfpräparate sowie Radiotherapie^e	
	a. Therapie nach Auswahl der Prüferin oder des Prüfers, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. Dosierung nach lokalem Standard c. lokale Therapie der oligometastasierten Erkrankung in kurativer Absicht war erlaubt, sofern zu Studienbeginn messbare Läsionen nach RECIST v1.1 vorlagen d. Bei Anwendung von Aprepitant muss die Dosis von Encorafenib auf 150 mg reduziert werden e. ausgenommen ist die palliative Strahlentherapie an fokalen Stellen, die ≤ 10 % der Knochenmarkreserve abdeckt 5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1, UE: unerwünschtes Ereignis	

Studiendesign

Abbildung 1 zeigt das Design der Studie BREAKWATER.



BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; DLT: Häufigkeit dosislimitierende Toxizität; EC: Encorafenib + Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Abbildung 1: Design der Studie BREAKWATER

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) (Arm B siehe Abbildung 1), gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Im Vergleichsarm (Arm C siehe Abbildung 1) standen den Prüfarztinnen und Prüfarzten folgende Chemotherapieregime zur Auswahl: mFOLFOX6, 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan (FOLFOXIRI) oder Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) jeweils ± Bevacizumab.

Die Studie gliedert sich in mehrere Abschnitte. Der randomisierten Phase vorgelagert war ein nicht randomisierter Safety-Lead-in. In diesem wurden Encorafenib und Cetuximab in 2 einarmigen Kohorten in Kombination mit mFOLFOX6 bzw. 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) bei Patientinnen und Patienten mit höchstens 1 systemischen Vorthérapie im metastasierten Stadium untersucht. Der Safety-Lead-in ist für die Bewertung nicht relevant und wird nicht weiter beschrieben.

Der randomisierte Phase-3-Teil der Studie BREAKWATER umfasst neben den für die Bewertung relevanten Interventions- und Vergleichsarmen (Arm B + Arm C) einen weiteren Studienarm, in dem Encorafenib lediglich in Kombination mit Cetuximab verabreicht wurde (Arm A). Diese Kombination ist für die vorliegende Fragestellung nicht zugelassen [8], Studienarm A ist somit für die Bewertung nicht relevant.

In einem weiteren, nach Phase 3 rekrutierten Studienabschnitt (Kohorte 3) wird Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFIRI gegenüber FOLFIRI ± Bevacizumab (Arm D + Arm E siehe Abbildung 1) verglichen. Dieser Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Kombination Encorafenib + Cetuximab + FOLFIRI nicht zugelassen und folglich auch nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst ist [8].

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation, die für die metastasierte Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die BRAF-V600E-Mutation wurde entweder lokal mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) / Next Generation Sequencing (NGS) aus Tumorgewebe / Blut oder im Zentrallabor aus Tumorgewebe nachgewiesen (verwendetes Testsystem: theascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit). Lokal erhobene Befunde mussten spätestens 30 Tage nach der ersten Gabe der Studienmedikation im Zentrallabor bestätigt werden. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante systemische Therapie in einem früheren Krankheitsstadium (Stadien I bis III) war zulässig, sofern neue Läsionen oder ein Rezidiv nicht innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapiegabe auftraten.

Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (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 (siehe Tabelle 18).

Insgesamt wurden 637 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die Zuteilung erfolgte zunächst im Verhältnis 1:1:1 auf den Interventionsarm (Arm B) (N = 236), den Vergleichsarm (Arm C) (N = 243) oder den Studienarm mit Encorafenib + Cetuximab (Arm A) (N = 158). Mit Amendment 5 zum Studienprotokoll vom 20.12.2022 wurde der Einschluss in Studienarm A beendet. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 auf den Interventions- und den Vergleichsarm (Arm B + Arm C).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem ECOG-PS (0 vs. 1) und der geografischen Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt). Vor der Randomisierung wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt festgelegt, welches der zur Verfügung stehenden Chemotherapieregime die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuteilung zum Vergleichsarm (Arm C) erhalten sollte.

Die Behandlung im Interventionsarm mit Encorafenib und Cetuximab erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [8,9]. Abweichend von der Fachinformation von Cetuximab, nach der eine Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung empfohlen wird [9], konnte die Studienbehandlung in beiden Studienarmen auch über eine Krankheitsprogression hinaus fortgesetzt werden, sofern die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der der Prüferärztin oder des Prüferarztes von der Behandlung profitierten.

Die Behandlung mit mFOLFOX6 im Interventionsarm sowie mit den verschiedenen Optionen einer Chemotherapie im Vergleichsarm erfolgte weitgehend gemäß den Empfehlungen der Fachinformationen [10-15] und Leitlinien [16,17]. Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation waren ohne Einschränkungen möglich.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression (bestätigt durch ein Blinded Independent Central Review [BICR]), nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes, Widerruf der Einwilligung, Tod oder Ende der Studie, oder solange die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüferärzte von der Behandlung profitierten. Im Anschluss erfolgte eine Nachbeobachtung des Überlebensstatus alle 3 Monate bis zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Studienende.

Primäre Endpunkte des Phase-3-Teils der Studie BREAKWATER sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Gesamtansprechrate (ORR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

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 (Arm C) der Studie BREAKWATER standen den Prüferärztinnen und Prüferärzten die Chemotherapieregime mFOLFOX6, CAPOX und FOLFOXIRI jeweils ± 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 [16].

Alle 3 Chemotherapieregime wurden im Vergleichsarm eingesetzt, und die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (86 %) erhielt zusätzlich Bevacizumab (siehe Tabelle 10). 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.

Vom pU vorgelegte Auswertungen

Der pU legt in Modul 4 A die Ergebnisse des Vergleichs von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Arm B vs. Arm C) vor. Diese Daten sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevant und werden herangezogen.

Darüber hinaus legt der pU Ergebnisse des Vergleichs von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 (Arm B aus Phase 3) mit FOLFIRI ± Bevacizumab (Arm E aus Kohorte 3) vor. Dabei handelt es sich um den nicht randomisierten Vergleich einzelner Arme aus 2 zeitlich versetzt und unabhängig voneinander durchgeführten Studienabschnitten. Unabhängig davon war in Arm E keine individualisierte Therapie wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt vorgesehen, sondern das Chemotherapieregime FOLFIRI ± Bevacizumab war fest vorgegeben. Die Ergebnisse des Vergleichs von Arm B und Arm E sind für die Nutzenbewertung nicht relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Datenschnitte

Die Studie BREAKWATER ist noch laufend. Es liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (22.12.2023): präspezifizierte ORR-Analyse und 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben 8 Monate nach Randomisierung der ersten 220 Patientinnen und Patienten oder nach Abschluss der Rekrutierung des Phase-3-Teils, je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintritt.
- 2. Datenschnitt (06.01.2025): präspezifizierte PFS-Analyse und 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach mindestens 230 PFS-Ereignissen und frühestens 12 Monate nach Abschluss der Rekrutierung des Phase-3-Teils.

Mit Amendment 6 zum Studienprotokoll vom 13.03.2024, also etwa 3 Monate nach dem 1. Datenschnitt, wurde die für die PFS-Analyse erforderliche Anzahl an Ereignissen von ursprünglich 331 auf 230 reduziert und die Mindestbeobachtungsdauer von 12 Monaten nach Abschluss der Rekrutierung als zusätzliche Bedingung eingeführt. Der pU begründet dies mit einem langsamer als erwarteten Auftreten von PFS-Ereignissen. Im EPAR wird kritisiert, dass derartige Protokolländerungen in einer offenen Studie nicht den üblichen Standards entsprechen und die Integrität der Studie gefährden könnten. Der pU habe jedoch klargestellt, dass das Studienteam durch Zugangsbeschränkungen keine Kenntnis von Daten aus der

laufenden Studie gehabt habe und die Protokolländerung umgesetzt worden sei, bevor die Daten für die ORR-Analyse nach Studienarmen ausgewertet wurden. Die EMA akzeptiert diese Argumentation und bewertet die PFS-Analyse trotz der Protokolländerung als robust [7].

Im Rahmen der hierarchischen Testung war zudem die 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben für den Zeitpunkt der PFS-Analyse vorgesehen. Laut statistischem Analyseplan (SAP) wurde erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt ca. 238 Todesfälle vorliegen (ca. 80 % der für die finale Analyse geplanten 297 Ereignisse). Diese Planung wurde durch das Protokollamendment nicht verändert. Zum 2. Datenschnitt lagen 242 Todesfälle vor. Die Anzahl an Todesfällen zur Interimsanalyse entspricht damit der präspezifizierten Analyse des Gesamtüberlebens, die von der Protokolländerung nicht betroffen war. Insgesamt bleibt die Protokolländerung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der pU legt in Modul 4 A für alle Endpunkte Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vor, diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Studie BREAKWATER	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs ^c	bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Folgetherapie
SUEs	bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^d
a. Therapie nach Auswahl der Prüferin oder des Prüfers, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. Es bestehen Unstimmigkeiten zwischen den Angaben des pU in Modul 4A (bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) und den Studienunterlagen (bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. d. Über die 28 Tage hinaus wurden ausschließlich SUEs erhoben, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers nicht ausgeschlossen werden konnte. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

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

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 236	Chemotherapie ± Bevacizumab ^a N = 243
BREAKWATER		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (13)	59 (13)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	51 / 49
Abstammung, n (%)		
weiß	141 (60)	144 (59)
asiatisch	88 (37)	91 (37)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	1 (< 1)
gemischt	0 (0)	2 (1)
aus Gründen der Vertraulichkeit nicht berichtet	7 (3)	5 (2)
Geografische Region		
Nordamerika (USA/Kanada)	15 (6)	19 (8)
Europa	109 (46)	111 (46)
Rest der Welt	112 (47)	113 (47)
Betroffene Körperstelle		
Dickdarm, aufsteigender Teil	78 (33)	72 (30)
Dickdarm, absteigender Teil	18 (8)	16 (7)
Dickdarm, Rektosigmoid	17 (7)	16 (7)
Dickdarm, Sigmoid	30 (13)	32 (13)
Dickdarm, Querkolon	39 (17)	35 (14)
Dickdarm, Leberflexur	9 (4)	14 (6)
Dickdarm, Milzflexur	1 (< 1)	7 (3)
Rektum	24 (10)	27 (11)
Blinddarm	20 (8)	24 (10)
Tumorlokalisation		
links	90 (38)	98 (40)
rechts	146 (62)	145 (60)
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose		
Stadium I	3 (1)	2 (1)
Stadium II	13 (6)	10 (4)
Stadium III	38 (16)	45 (19)
Stadium IV	182 (77)	186 (77)
Resektion des Primärtumors		
vollständig reseziert	116 (49)	110 (45)
teilweise reseziert	14 (6)	11 (5)
keine Resektion	106 (45)	122 (50)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 236	Chemotherapie ± Bevacizumab ^a N = 243
Anzahl betroffener Organe		
≤ 2	119 (50)	127 (52)
≥ 3	117 (50)	116 (48)
Vorliegen von Lebermetastasen		
ja	147 (62)	160 (66)
nein	89 (38)	83 (34)
Zeit seit der Erstdiagnose [Monate], MW (SD)	6,8 (13,2)	7,3 (15,5)
Zeit seit Rezidiv/Metastasierung [Monate], MW (SD)	2,3 (3,7)	2,0 (3,0)
ECOG-PS zu Baseline		
0	128 (54)	131 (54)
1	104 (44)	98 (40)
fehlend	4 (2)	14 (6)
BRAF-V600E-Mutationsstatus (Zentral)		
Mutation erkannt	226 (96)	224 (92)
Mutation nicht erkannt	4 (2)	2 (1)
unbestimmt	0 (0)	1 (< 1)
nicht verfügbar	6 (3)	16 (7)
MSI/MMR-Mutationsstatus (Lokal)		
MSI-H/dMMR	1 (< 1)	0 (0)
MSS/pMMR	229 (97)	227 (93)
nicht verfügbar	6 (3)	16 (7)
Therapieabbruch, n (%) ^b	169 (72)	227 (93)
Studienabbruch, n (%) ^c	104 (44)	164 (67)
a. Therapie nach Auswahl der Prüferin oder des Prüfers, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (43 % vs. 49 %), Widerruf der Einverständniserklärung (7 % vs. 15 %), unerwünschtes Ereignis (7 % vs. 11 %) sowie andere Gründe (6 % vs. 11 %). Darüber hinaus haben 2 % vs. 6 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 4 % vs. Vergleichsarm: 4 %). c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Widerruf der Einverständniserklärung (3 % vs. 8 %) und Lost to Follow-up (1 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 40 % vs. Vergleichsarm: 59 %).		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 236	Chemotherapie ± Bevacizumab ^a N = 243
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; m: männlich; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; MSS: Mikrosatellitenstabil; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pMMR: Funktionierende Fehlpaarungsreparatur; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika in der Studie BREAKWATER sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 58 bzw. 59 Jahre alt und in beiden Studienarmen waren die Geschlechter gleichmäßig verteilt. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 und in beiden Studienarmen war die Tumorlokalisation häufiger rechtsseitig (62 % vs. 60 %) als linksseitig (38 % vs. 40 %).

Im Interventionsarm haben weniger Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (72 % vs. 93 %). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (43 % vs. 49 %), gefolgt von Widerruf der Einverständniserklärung (7 % vs. 15 %), unerwünschtes Ereignis (7 % vs. 11 %) und anderen Gründen (6 % vs. 11 %).

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm haben seltener die Studie abgebrochen (44 % vs. 67 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a

Studie	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^a N = 229					
Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt							
BREAKWATER							
Behandlungsdauer [Monate]		mFOLFOX6 N = 18	mFOLFOX6 + Bevacizumab N = 97	FOLFOXIRI N = 8	FOLFOXIRI + Bevacizumab N = 59	CAPOX N = 6	CAPOX + Bevacizumab N = 41
Median [Q1; Q3] ^b	11,5 [6,0; 18,3]	3,7 [2,3; 7,0]	5,9 [2,5; 8,2]	6,7 [3,6; 11,0]	7,6 [4,8; 11,2]	1,3 [0,7; 2,7]	5,7 [3,0; 9,9]
Mittelwert (SD) ^b	12,8 (8,1)	4,5 (3,1)	6,5 (5,1)	8,2 (6,3)	9,0 (6,3)	1,8 (1,4)	7,5 (6,3)
Beobachtungsdauer [Monate]							
Gesamtüberleben ^c							
Median [95 %-KI] ^d	21,8 [20,4; 23,4]			22,2 [18,9; 23,5]			
Mittelwert (SD)	k. A.			k. A.			
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; PGIS)	keine geeigneten Daten ^e			keine geeigneten Daten ^e			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^e			keine geeigneten Daten ^e			
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten ^e			keine geeigneten Daten ^e			
Nebenwirkungen							
Median [Q1; Q3]	12,2 [6,5; 19,0]			6,4 [3,6; 9,4]			
Mittelwert (SD)	13,4 (8,2)			7,6 (5,8)			

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^a N = 229
a. Therapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüfarztes, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. eigene Berechnung (Umrechnung von Wochen in Monate) c. Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten (236 vs. 243). d. Inverse Kaplan-Meier-Kurve - verstorbene Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert und nicht verstorbene Patientinnen und Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Ereignis gewertet. e. Die Angaben des pU zu den Beobachtungsdauern der patientenberichteten Endpunkte sind nicht geeignet. Zur Begründung siehe Fließtext unterhalb der Tabelle. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie BREAKWATER war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit 11,5 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm, in dem sie je nach Chemotherapieregime im Median zwischen 1,3 und 7,6 Monaten lag.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist mit 21,8 Monaten im Interventionsarm und 22,2 Monaten im Vergleichsarm zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU Angaben zu den Beobachtungsdauern vorgelegt. Diese Angaben unterscheiden sich jedoch für denselben Endpunkt zwischen den Auswertungen zur Verbesserung und zur Verschlechterung und hängen somit von den in die jeweilige Auswertung eingehenden Ereignissen ab. Sie sind daher nicht geeignet, die Beobachtungsdauer abzubilden.

Da die Erhebung dieser Endpunkte an die Behandlungsdauer gekoppelt war, kann ihre Beobachtungsdauer näherungsweise aus der medianen Behandlungsdauer zuzüglich des Erhebungszeitraums von 28 Tagen nach Behandlungsende abgeschätzt werden (siehe Tabelle 8). Demnach beträgt die approximierte mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 12,5 Monate und im Vergleichsarm je nach Chemotherapieregime 2,3 bis 8,6 Monate.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden ebenfalls nur bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Für diese beträgt die mediane Beobachtungsdauer laut pU 12,2 Monate im Interventionsarm und 6,4 Monate im Vergleichsarm.

Damit sind die Beobachtungsdauern der Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen in beiden Studienarmen gegenüber der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben relevant verkürzt und unterscheiden sich zudem relevant zwischen den Studienarmen.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 236	Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab ^a N = 243
	Studie BREAKWATER	
Gesamt	108 (45,8)	139 (57,2)
jegliche systemische Folgetherapie ^b	108 (100) ^c	139 (100) ^c
FOLFIRI $\pm$ Kombination	57 (52,8)	40 (28,8)
5-Fluorouracil	37 (34,3)	32 (23,0)
Irinotecan	31 (28,7)	24 (17,3)
Bevacizumab	32 (29,6)	16 (11,5)
Folinsäure	17 (15,7)	13 (9,4)
Calciumfolinat; 5-Fluorouracil; Irinotecan HCl	19 (17,6)	7 (5,0)
Calciumfolinat	8 (7,4)	6 (4,3)
Irinotecan HCl	5 (4,6)	8 (5,8)
Aflibercept	8 (7,4)	3 (2,2)
Calciumlevofofolinat	2 (1,9)	8 (5,8)
Ramucirumab	0 (0)	5 (3,6)
BRAF-Inhibitor $\pm$ Kombination	19 (17,6)	100 (71,9)
Cetuximab	16 (14,8)	90 (64,7)
Encorafenib	16 (14,8)	81 (58,3)
Binimetinib	5 (4,6)	14 (10,1)
Dabrafenib	1 (0,9)	7 (5,0)
Irinotecan	1 (0,9)	7 (5,0)
Panitumumab	1 (0,9)	7 (5,0)
Vemurafenib	2 (1,9)	6 (4,3)
Monochemotherapie $\pm$ Kombination	17 (15,7)	19 (13,7)
Capecitabin	10 (9,3)	11 (7,9)
Bevacizumab	9 (8,3)	9 (6,5)
CAPIRI $\pm$ Kombination	11 (10,2)	2 (1,4)
Capecitabin	11 (10,2)	1 (0,7)
Bevacizumab	10 (9,3)	1 (0,7)
Irinotecan	9 (8,3)	1 (0,7)
FOLFOX $\pm$ Kombination	10 (9,3)	11 (7,9)
Bevacizumab	7 (6,5)	8 (5,8)
5-Fluorouracil	7 (6,5)	8 (5,8)
Oxaliplatin	7 (6,5)	8 (5,8)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6	Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab ^a
	N = 236	N = 243
Trifluridin/Tipiracil $\pm$ VEGF-Inhibitor	10 (9,3)	14 (10,1)
Bevacizumab	9 (8,3)	13 (9,4)
Trifluridin/Tipiracil HCl	5 (4,6)	12 (8,6)
FOLFOXIRI $\pm$ Kombination	3 (2,8)	7 (5,0)
5-Fluorouracil	2 (1,9)	6 (4,3)
Oxaliplatin	2 (1,9)	6 (4,3)
Bevacizumab	1 (0,9)	6 (4,3)
Irinotecan	2 (1,9)	5 (3,6)
andere	8 (7,4)	7 (5,0)
a. Therapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. Angaben des pU zur ersten systemischen Folgetherapie werden nicht dargestellt. Zur Begründung siehe folgenden Fließtext. c. eigene Berechnung; diese und die nachfolgenden Angaben sind bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit jeglicher systemischen Folgetherapie. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPIRI: Capecitabin + Irinotecan; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; HCl: Hydrochlorid; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

In der Studie BREAKWATER waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf die Studienmedikation des Interventionsarms war nicht vorgesehen.

Gemäß der Modulvorlage sind bei onkologischen Fragestellungen für die Darstellung der Folgetherapien zusätzlich separate Angaben zur ersten Folgetherapie erforderlich. Die hierzu vom pU vorgelegten Angaben sind jedoch nicht sinnvoll interpretierbar. Der pU stellt die ersten Folgetherapien gegliedert nach Chemotherapieregimen und den dazugehörigen Einzelkomponenten dar. Die Summe dieser Einzelkomponenten entspricht dabei jeweils genau den Gesamtangaben zu dem jeweiligen Chemotherapieregime. Dies ist nicht plausibel, da jedes Therapieregime mehrere Wirkstoffe umfasst. Die Angaben des pU zur ersten Folgetherapie werden daher nicht dargestellt. Die Angaben zu jeglichen Folgetherapien erlauben dennoch eine Einschätzung der eingesetzten Folgetherapien (Tabelle 11).

Im Interventionsarm haben 108 (45,8 %) und im Vergleichsarm 139 (57,2 %) der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie erhalten. Der geringere Anteil im Interventionsarm ist plausibel, da dort zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch mehr Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit der Studienmedikation standen (28 % vs. 7 %, siehe Angaben zu Therapieabbruchern Tabelle 9). Wegen einer Krankheitsprogression haben im Interventionsarm 101 und im Vergleichsarm 118 Patientinnen und Patienten die Studienmedikation abgebrochen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie liegt demnach in beiden Studienarmen darüber. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie nach Progress angezeigt war, diese auch erhalten hat.

Gemäß Leitlinienempfehlungen sollten Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms nach Krankheitsprogression eine Therapie mit Encorafenib + Cetuximab [16,18] und Patientinnen und Patienten des Interventionsarms eine Irinotecan-basierte Chemotherapie in Kombination mit einem Angiogenesehemmer erhalten [16,18,19].

Die Angaben zu jeglichen Folgetherapien lassen keine genaue Zuordnung zur Therapielinie zu. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit jeglicher systemischen Folgetherapie haben im Vergleichsarm 100 (71,9 %) eine Therapie aus der vom pU als BRAF-Inhibitor ± Kombination bezeichneten Kategorie erhalten, darunter 81 (58,3 %) mit Encorafenib, das ausschließlich in Kombination mit Cetuximab zugelassen ist, welches 90 (64,7 %) als Kombinationspartner erhalten haben. Im Interventionsarm hat die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eine Irinotecan-basierte Chemotherapie erhalten, 57 (52,8 %) als FOLFIRI-Regime und 11 (10,2 %) als CAPIRI-Regime (Capecitabin + Irinotecan) jeweils mit oder ohne weiteren Kombinationspartner. Als Kombinationspartner wurde dabei vor allem der Angiogenesehemmer Bevacizumab eingesetzt.

Teilweise weichen die verabreichten Folgetherapien von den Leitlinienempfehlungen ab. Im Interventionsarm erhielten 19 (17,6 %) Patientinnen und Patienten erneut eine Therapie aus der vom pU als BRAF-Inhibitor ± Kombination bezeichneten Kategorie. Im Vergleichsarm wurden aus dieser Kategorie neben Encorafenib und Cetuximab auch Wirkstoffe eingesetzt, die in Deutschland für das Kolorektalkarzinom nicht zugelassen sind, wie Binimetinib (10,1 %), Dabrafenib (5,0 %) oder Vemurafenib (4,3 %).

Insgesamt werden die verabreichten Folgetherapien in der Studie BREAKWATER als adäquat eingeschätzt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BREAKWATER	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Therapie nach Auswahl der Prüferin oder des Prüfers, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BREAKWATER als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.1 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU begründet die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext damit, dass die Studienpopulation der Studie BREAKWATER die laut Fachinformation relevante Zielpopulation abbilde. An der Studie seien 8 deutsche Studienzentren beteiligt, knapp die Hälfte aller Studienzentren befinde sich in Europa, und der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten behandelt werde, sei mit dem in Deutschland vergleichbar. In den für das Dossier relevanten Studienarmen sei die Mehrheit der Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung, und die Geschlechterverteilung sei ausgeglichen, was der Situation in der deutschen Bevölkerung entspreche.

Laut pU betrage das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland gemäß Robert Koch-Institut bei Männern 71 Jahre und bei Frauen 75 Jahre, wobei in diesen Angaben auch Patientinnen und Patienten in früheren Krankheitsstadien und Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, mit eingeschlossen seien. In die Studie BREAKWATER seien Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden, für die eine intensive Therapie geeignet sei und die somit fitter seien, wodurch sich das mittlere Alter von 58,0 Jahren im Interventionsarm bzw. 59 Jahren im Vergleichsarm erklären lasse. Es könne davon ausgegangen werden, dass auch das Alter der Studienpopulation prinzipiell dem deutschen Versorgungsalltag entspreche.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand
 - erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (System Organ Class [SOC], UEs)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d
BREAKWATER	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Therapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Abbruch mindestens einer Therapiekomponente d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Arthralgie (PT, UEs), Myalgie (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs). e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte der vorliegenden Dossierbewertung CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala										

Anmerkungen zu Endpunkten

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) macht der pU diskrepante Angaben zur Anzahl der zu Baseline vorliegenden Fragebogen und der in die Analyse eingehenden Patientinnen und Patienten. Diese Angaben weichen zum Teil deutlich voneinander ab. Bspw. gibt der pU für die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zu Baseline 201 vs. 181 Fragebogen an. In die Auswertungen gingen jedoch 219 vs. 222 Patientinnen und Patienten ein. Die Angaben sind darüber hinaus nicht konsistent zum Studienbericht. In diesem liegen deskriptive Auswertungen des EORTC QLQ-C30 vor. In diese

gingen 201 vs. 181 Patientinnen und Patienten mit Baseline-Erhebung ein. Der pU macht keine Angaben dazu, warum in seine Analyse mehr Patientinnen und Patienten eingehen als überhaupt Baselineerhebungen vorliegen. Gleichzeitig beschreibt er aber, dass nur Patientinnen und Patienten in die Analyse eingegangen sind, die sowohl einen Baseline- als auch einen Folgewert haben. Aufgrund der unerklärten deutlich diskrepanten und dazu zwischen den Studienarmen differenziellen Angaben werden die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zu UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Für die Gesamtraten der Nebenwirkungen legt der pU in Modul 4 A neben den Auswertungen aller erhobenen Ereignisse zusätzlich Auswertungen vor, bei denen Ereignisse ausgeschlossen wurden, die der pU post hoc als erkrankungsbezogen eingestuft hat. Diese Auswertungen bezeichnet der pU als Hauptanalysen.

Für die Abgrenzung der erkrankungsbezogenen Ereignisse schließt der pU eine Liste von 191 Preferred Terms (PTs) sowie in Gänze die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus den Auswertungen aus. Eine Begründung anhand welcher Kriterien diese Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft wurden, legt der pU jedoch nicht vor. Zudem umfasst die Liste zahlreiche Ereignisse, die auch durch die verabreichte Studienmedikation verursacht sein können, beispielsweise Diarrhö, Übelkeit, Neutropenie oder Hypomagnesiämie [9,10]. Ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Studienmedikation lässt sich somit nicht ausschließen. Die Auswertungen zu den UEs unter Ausschluss der als erkrankungsbezogen eingestuften Ereignisse sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Gemäß Studienprotokoll wurde eine Progression der Grunderkrankung dann nicht als UE dokumentiert, wenn sie mittels Bildgebung festgestellt wurde. Alle übrigen Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung wurden hingegen als UEs erfasst. Die Erhebung der UEs wird insgesamt als adäquat angesehen, und die Auswertungen, die sämtliche erhobenen Ereignisse umfassen, werden für die Bewertung der Nebenwirkungen herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEsb	Abbruch wegen UEsc	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEsb)	Weitere spezifische UEsd
BREAKWATER	N	N	– ^e	– ^e	– ^e	H ^f	H ^f	N ^g	H ^{f, h}	H ^f	H ^{f, i}

a. Therapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
c. Abbruch mindestens einer Therapiekomponente
d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Arthralgie (PT, UEs), Myalgie (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs).
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1
f. unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.
h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
i. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei den weiteren spezifischen UEs nur für nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende UEs

CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten, außer den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs, 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 (siehe Tabelle 8) gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von mFOLFOX6, FOLFOXIRI, CAPOX, jeweils $\pm$ Bevacizumab zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt, Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6		Chemotherapie ± Bevacizumab ^a		Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab ^a
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
BREAKWATER					
Mortalität					
Gesamtüberleben	236	30,3 [21,7; n. b.] ^d 94 (39,8)	243	15,1 [13,7; 17,7] 148 (60,9)	0,49 [0,38; 0,63]; < 0,001
Morbidität					
keine verwertbaren Daten					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	232	0,1 [0,1; 0,1] 232 (100)	229	0,1 [0,1; 0,1] 227 (99,1)	–
SUEs	232	15,4 [10,7; n. b.] 107 (46,1)	229	13,2 [11,4; n. b.] 89 (38,9)	0,95 [0,72; 1,27]; 0,739
schwere UEs ^e	232	1,5 [1,0; 1,9] 199 (85,8)	229	2,3 [1,7; 3,6] 163 (71,2)	1,31 [1,07; 1,61]; 0,011
Abbruch wegen UEs	232	n. e. [30,8; n. b.] 62 (26,7)	229	n. e. 40 (17,5)	1,16 [0,78; 1,74]; 0,467
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	232	1,0 [0,9; 1,6] 188 (81,0)	229	34,3 [8,3; 34,3] 79 (34,5)	3,56 [2,73; 4,65]; < 0,001
darin enthalten: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^e)	232	n. e. 16 (6,9)	229	n. e. 2 (0,9)	4,40 [0,99; 19,60]; 0,035
Arthralgie (PT, UEs)	232	n. e. [18,9; n. b.] 73 (31,5)	229	n. e. 12 (5,2)	4,67 [2,52; 8,62]; < 0,001
Myalgie (PT, UEs)	232	n. e. 38 (16,4)	229	n. e. 9 (3,9)	3,25 [1,56; 6,76]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6		Chemotherapie ± Bevacizumab ^a		Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	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 (%)	
Anämie (PT, schwere UEs ^e)	232	n. e. 35 (15,1)	229	n. e. 9 (3,9)	2,70 [1,29; 5,67]; 0,006
Diarrhö (PT, schwere UEs ^e)	232	n. e. 3 (1,3)	229	n. e. 11 (4,8)	0,22 [0,06; 0,78]; 0,011
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^e)	232	n. e. 61 (26,3)	229	n. e. 27 (11,8)	1,81 [1,15; 2,85]; 0,009
Hypertonie (PT, schwere UEs ^e)	232	n. e. 2 (0,9)	229	n. e. 10 (4,4)	0,14 [0,03; 0,64]; 0,004
a. Therapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt). Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde der Behandlungsunterschied auf Basis eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. c. p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde der p-Wert für den Behandlungsunterschied auf Basis eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. d. Mediane Zeit [95 %-KI] bis zum Ereignis im Interventionsarm nur eingeschränkt interpretierbar. Die in der Kaplan-Meier-Kurve ersichtliche, lange mediane Überlebenszeit tritt nach einer Phase der Plateaubildung bei geringer Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Risiko auf. Zudem liegen vor dem Zeitpunkt des geschätzten Medians sehr viele Zensurierungen vor (119 [50,4 %]). e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

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 (siehe Abbildung 2). Zudem liegen vor dem Zeitpunkt des geschätzten Medians sehr viele Zensierungen 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 UE

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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Tumorlokalisation (links vs. rechts)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	30,3 ^d vs. 15,1 Monate HR: 0,49 [0,38; 0,63] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs	15,4 vs. 13,2 HR: 0,95 [0,72; 1,27]; p = 0,739	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	1,5 vs. 2,3 HR: 1,31 [1,07; 1,61] HR: 0,76 [0,62; 0,93] ^e ; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,16 [0,78; 1,74]; p = 0,467	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	1,0 vs. 34,3 HR: 3,56 [2,73; 4,65] HR: 0,28 [0,22; 0,37] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,40 [0,99; 19,60] HR: 0,23 [0,05; 1,01] ^e ; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ ≥ 1,00; p < 0,05 ^f höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Arthralgie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,67 [2,52; 8,62] HR: 0,21 [0,12; 0,40] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Myalgie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,25 [1,56; 6,76] HR: 0,31 [0,15; 0,64] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,70 [1,29; 5,67] HR: 0,37 [0,18; 0,78] ^e ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,22 [0,06; 0,78]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,81 [1,15; 2,85] HR: 0,55 [0,35; 0,87] ^e ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypertonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,14 [0,03; 0,64]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
a. Therapie nach Auswahl der Prüferin oder des Prüfers, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. Median im Interventionsarm nur eingeschränkt interpretierbar, siehe I 4.3 e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests (p-Wert) maßgeblich. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Diarrhö (schwere UEs), Hypertonie (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Anämie (schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (abgebildet in UEs und schweren UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Arthralgie (UEs), Myalgie (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.	
mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); UE: unerwünschtes Ereignis	

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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: 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		

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

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer. Studie BREAKWATER - Übersicht der Interims-Studienberichte. 2026.
3. Pfizer. An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First Line Encorafenib Plus Cetuximab with or without Chemotherapy Versus Standard of Care Therapy with a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab plus Chemotherapy in Participants with Metastatic BRAF V600E Mutant Colorectal Cancer [online]. [Zugriff: 03.08.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001288-99.
4. Pfizer. C4221015 - An open-label, multicenter, randomized phase 3 study of first line encorafenib plus cetuximab with or without chemotherapy; versus standard of care therapy with a safety lead-in of encorafenib and cetuximab plus chemotherapy in participants with metastatic BRAF V600E mutant colorectal cancer [online]. 2026 [Zugriff: 03.08.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509405-77-00>.
5. Pfizer. A Study of Encorafenib Plus Cetuximab With or Without Chemotherapy in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer [online]. 2026 [Zugriff: 03.08.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04607421>.
6. Elez E, Yoshino T, Shen L et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2025; 392(24): 2425-2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501912>.
7. European Medicines Agency. Braftovi; European Public Assessment Report [online]. 2026 [Zugriff: 28.09.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/braftovi-vr-0000304994-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi 50 mg / 75 mg Hartkapseln - Encorafenib. 06.2026.
9. Merck Europe. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 29.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Bendalis. Oxali-Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. 03.2025.
11. AmaroX Pharma. Capecitabin AmaroX Filmtabletten. 05.2025.

12. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung - 5-FU. 11.2024.
13. Amgen. Fachinformation MVASI 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Bevacizumab. 12.2025.
14. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Ribofolin 10 mg/ml Injektionslösung - Folinsäure. 05.2017.
15. AqVida. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 02.2025.
16. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.1, AWMF-Registernummer 021/007OL [online]. 2026. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.1.pdf.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie [online]. 2024 [Zugriff: 07.09.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoesse-tumorthherapie/@@raw/pdf/20260331-043010.pdf?download=1&filename=kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoesse-tumorthherapie.pdf>.
18. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom [online]. 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
19. Cervantes A, Adam R, Rosello S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34(1): 10-32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Encorafenib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(colorectal neoplasm OR CRC) AND (Encorafenib OR LGX-818)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Encorafenib* OR LGX818 OR LGX-818 OR (LGX 818)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Encorafenib, LGX818, LGX-818 [contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

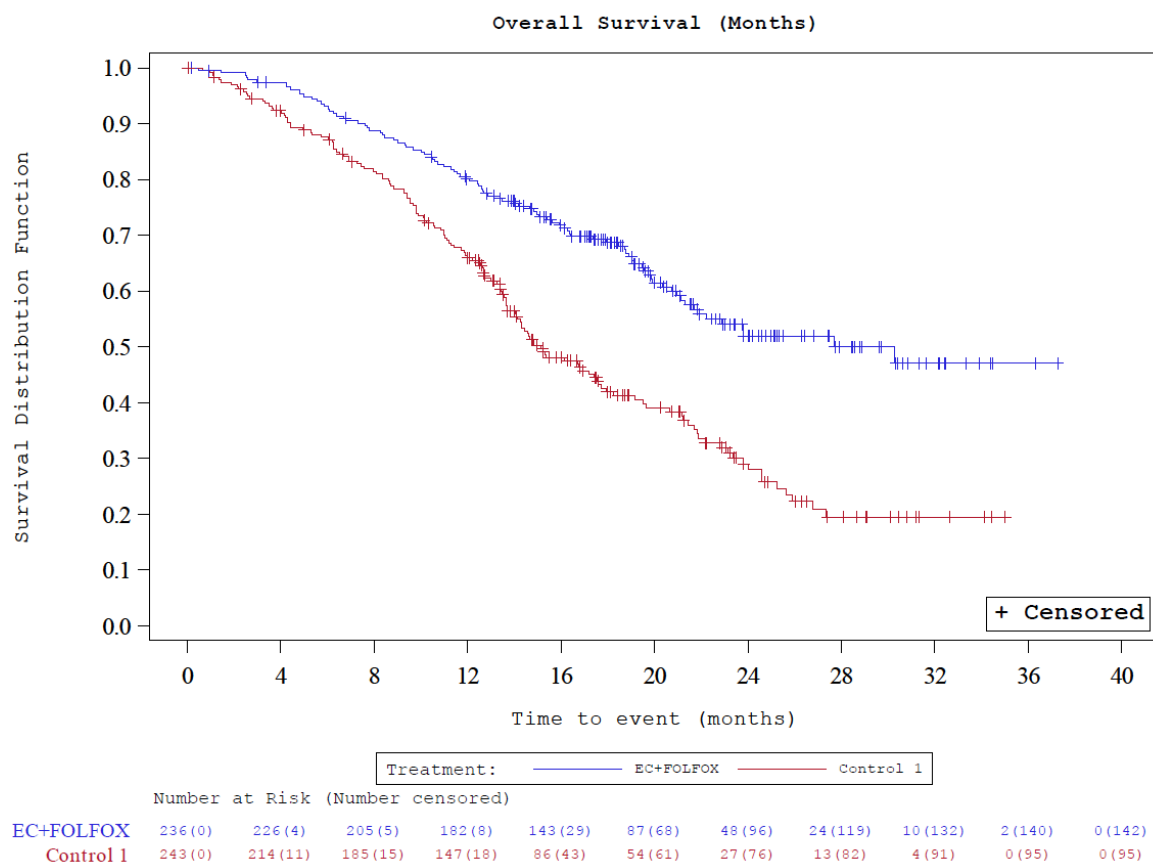


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie BREAKWATER

I Anhang B.2 Nebenwirkungen

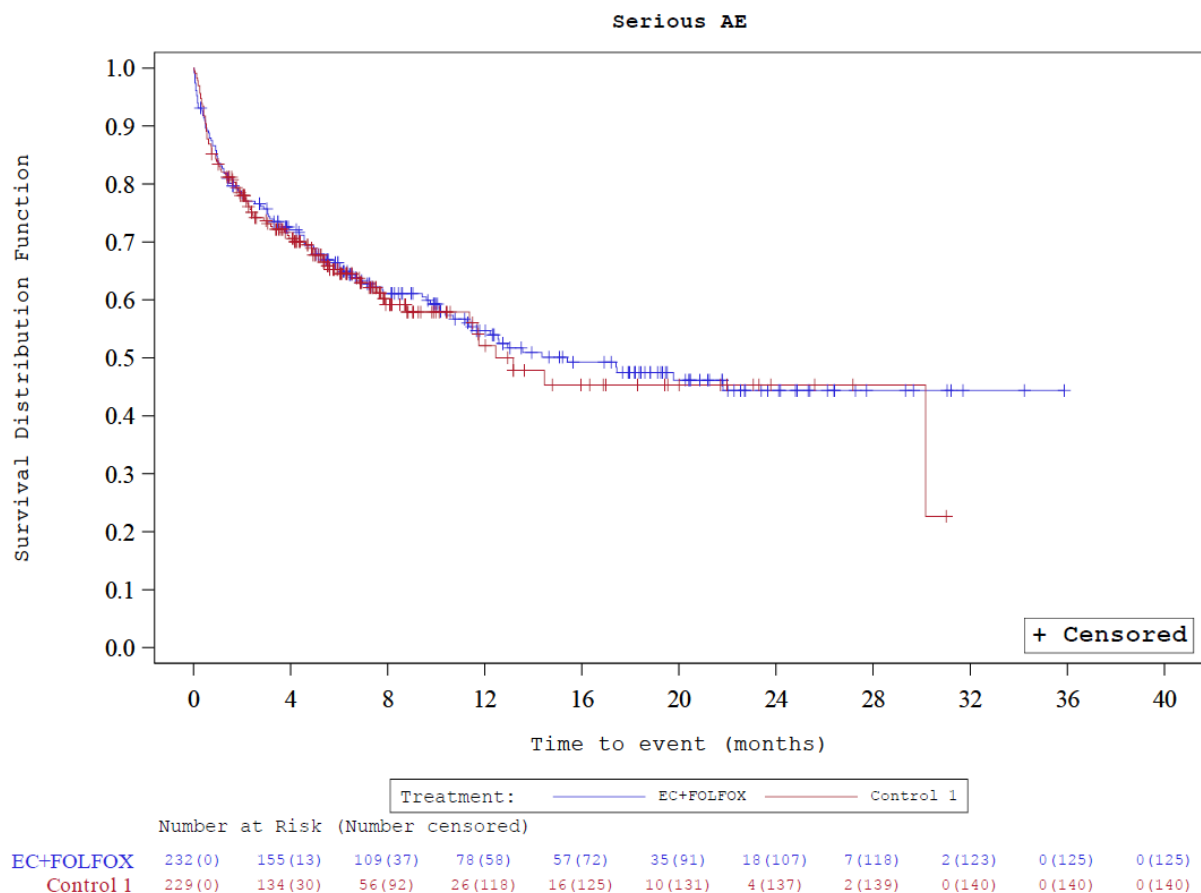


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie BREAKWATER

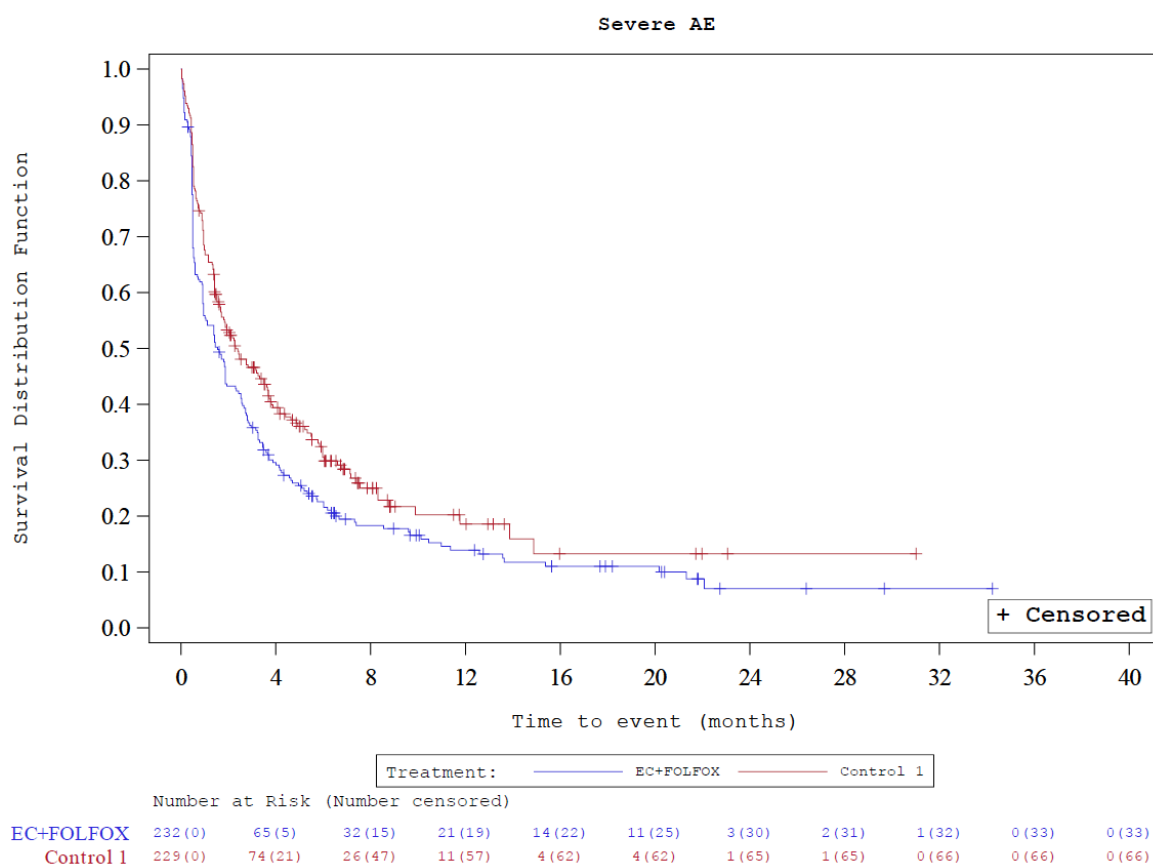


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie BREAKWATER

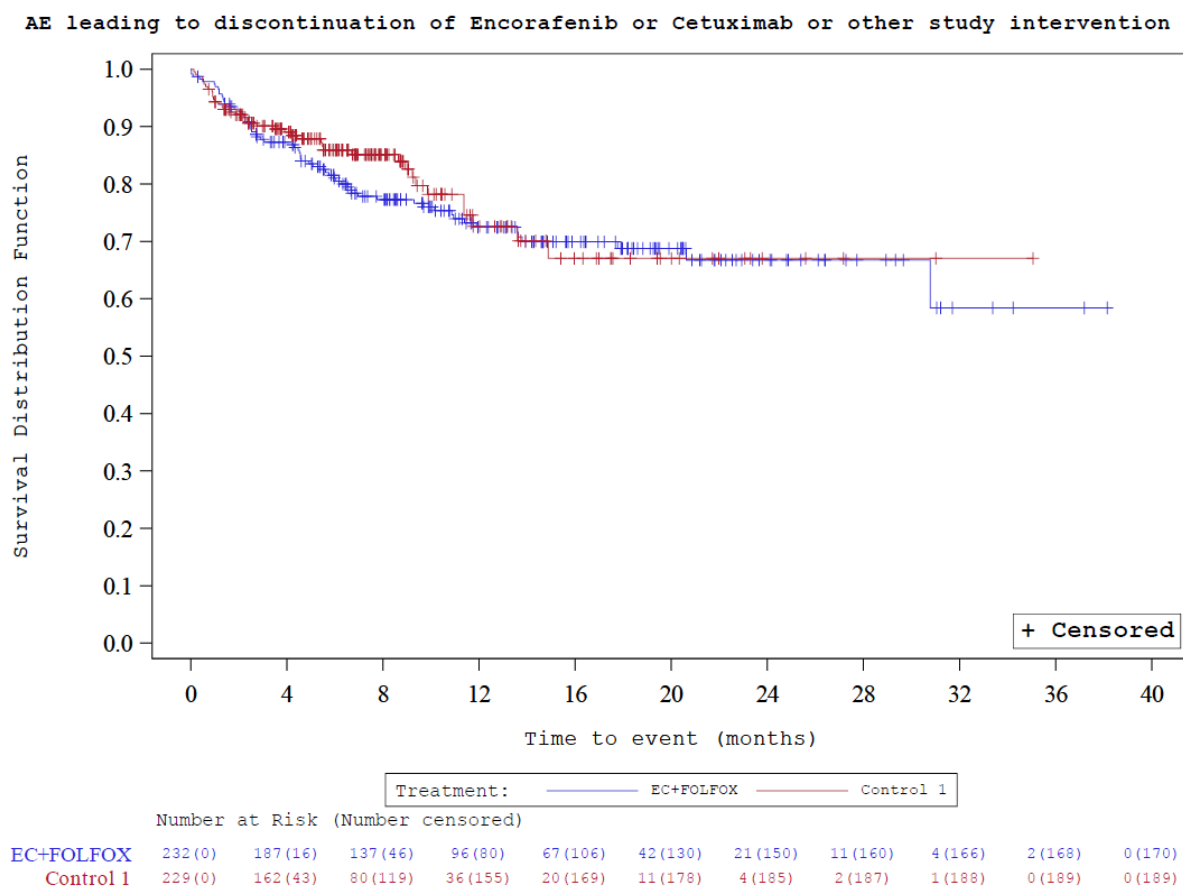


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie BREAKWATER

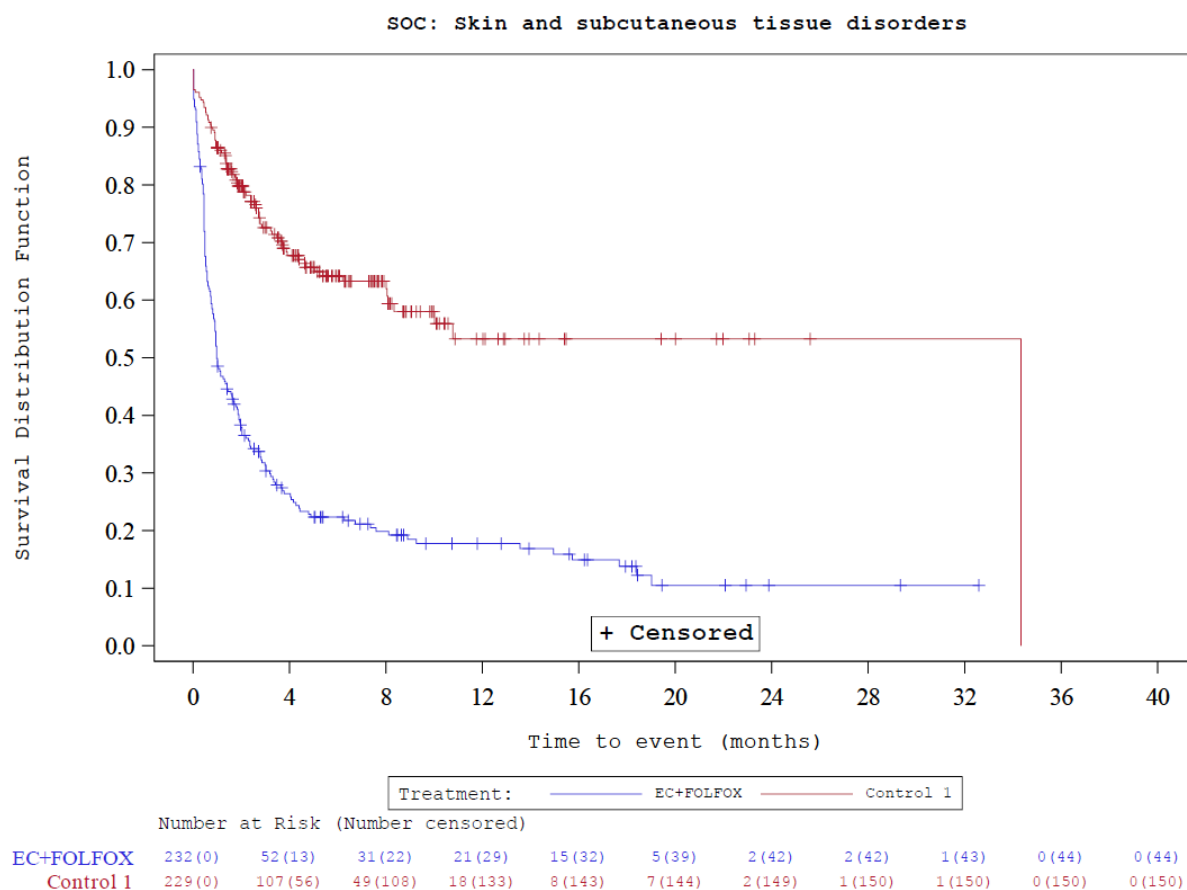


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie BREAKWATER

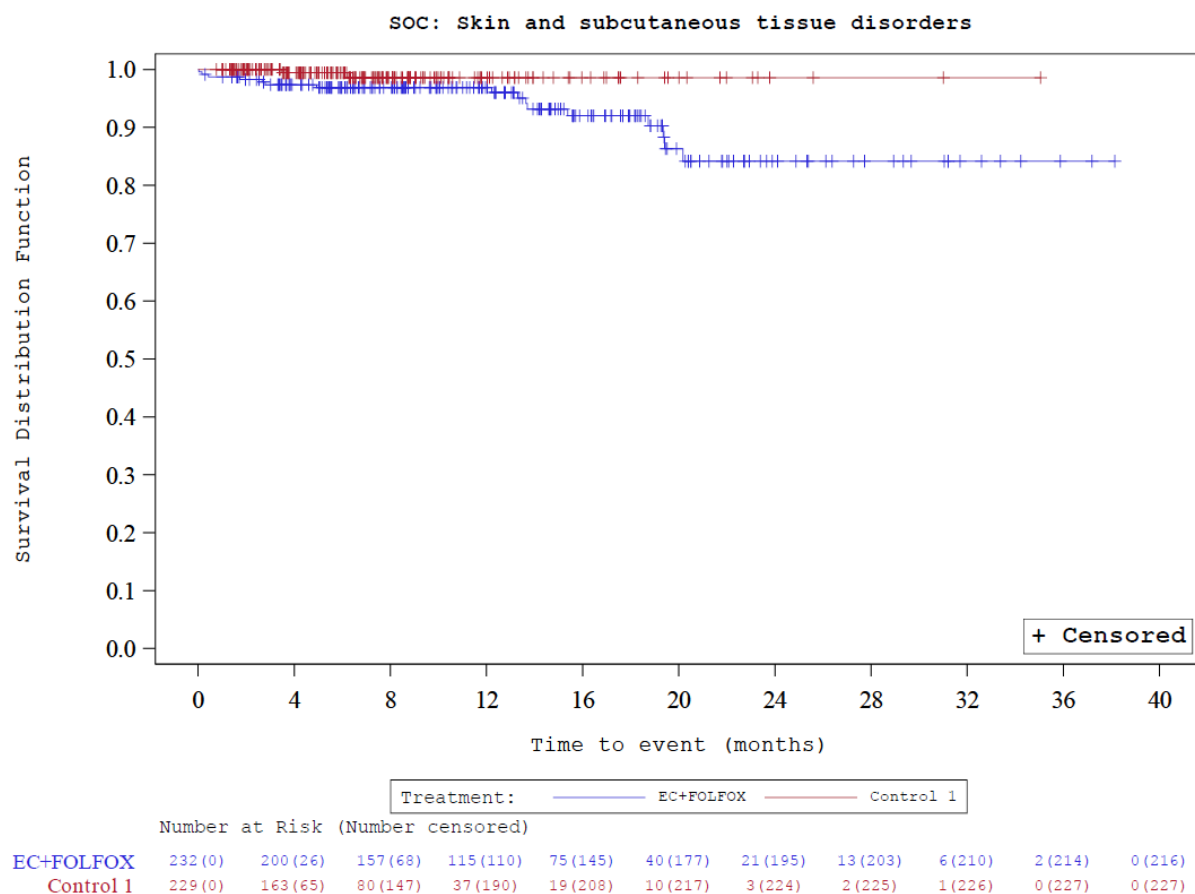


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Studie BREAKWATER

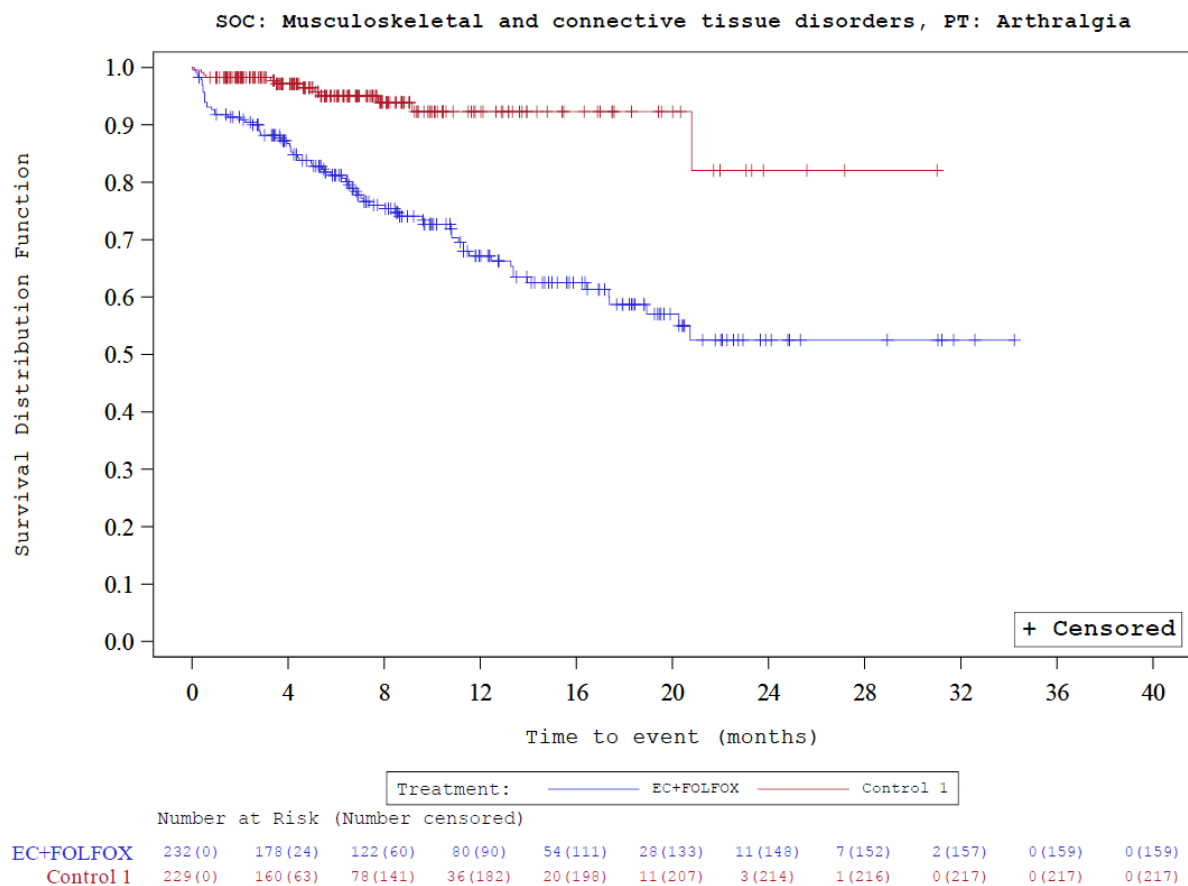


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs), Studie BREAKWATER

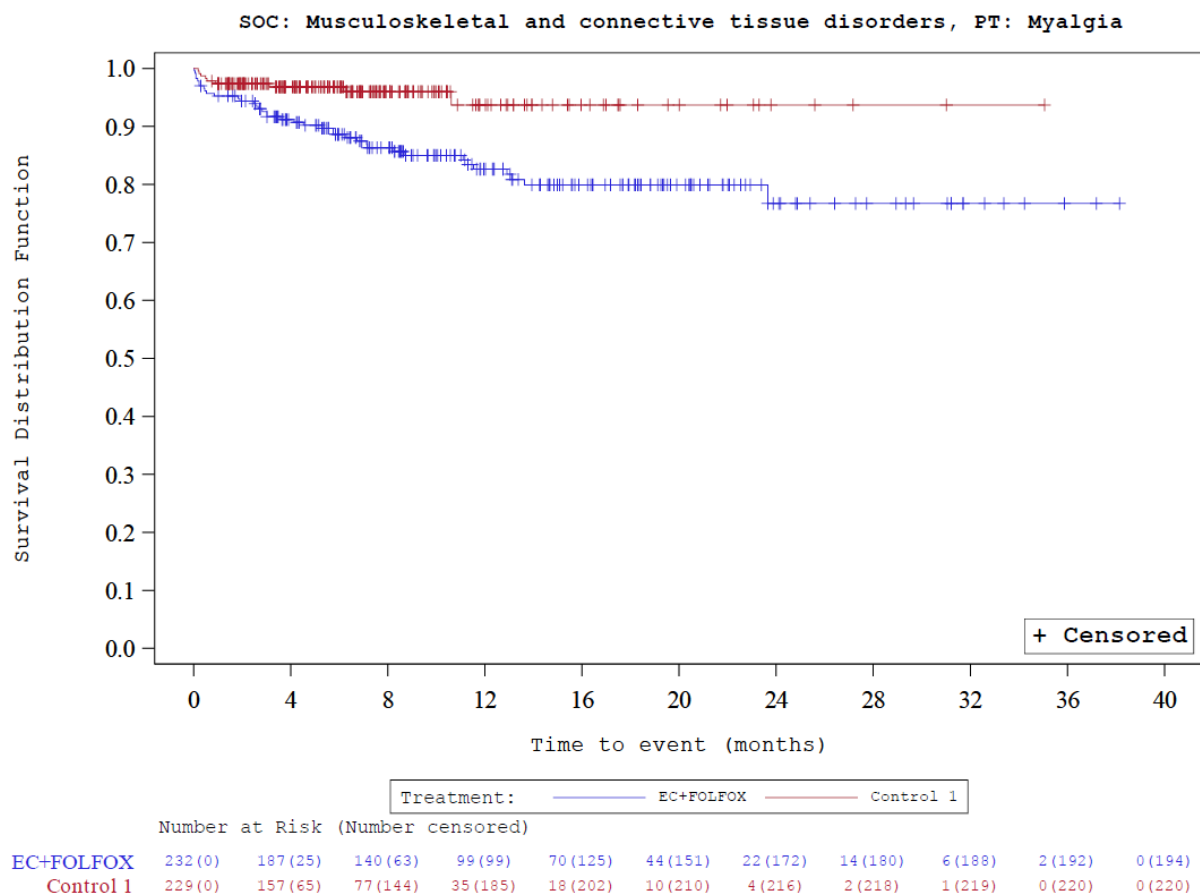


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myalgie (PT, UEs), Studie BREAKWATER

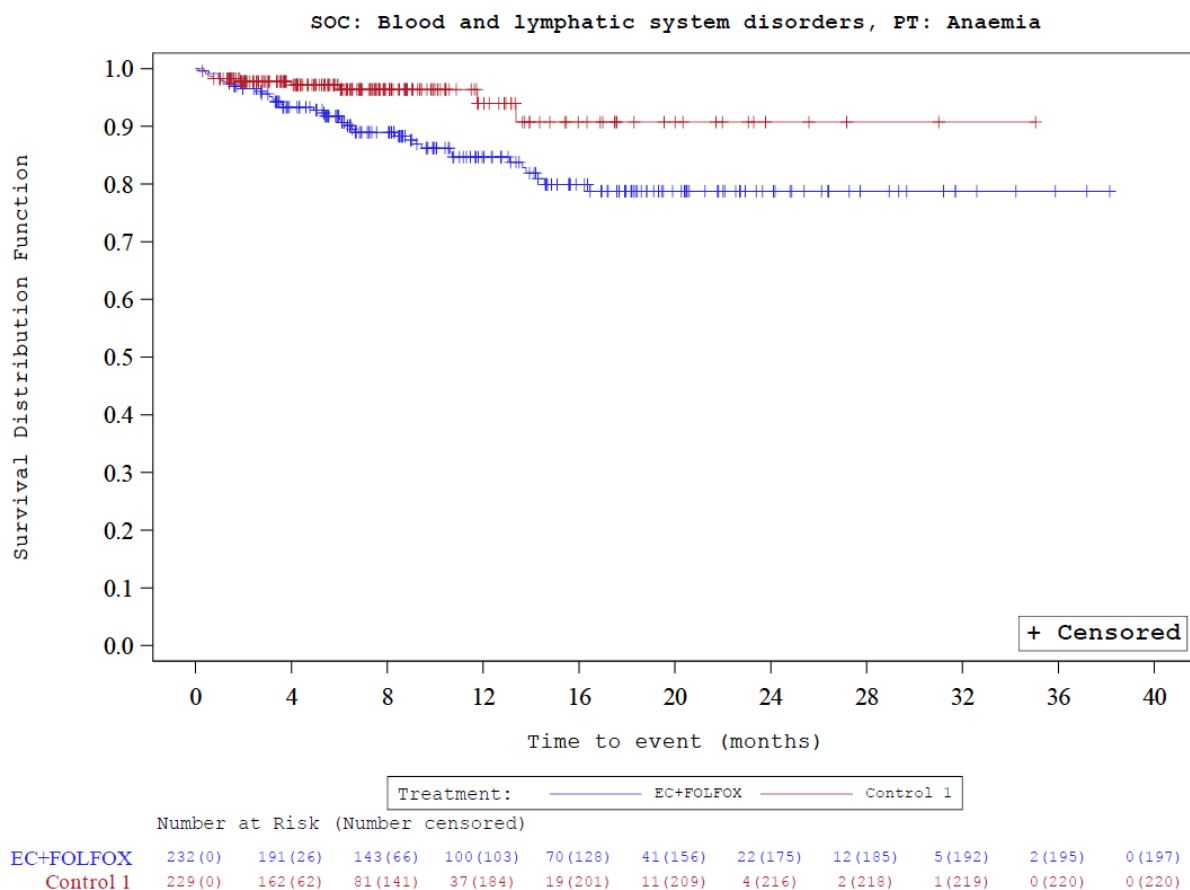


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie BREAKWATER

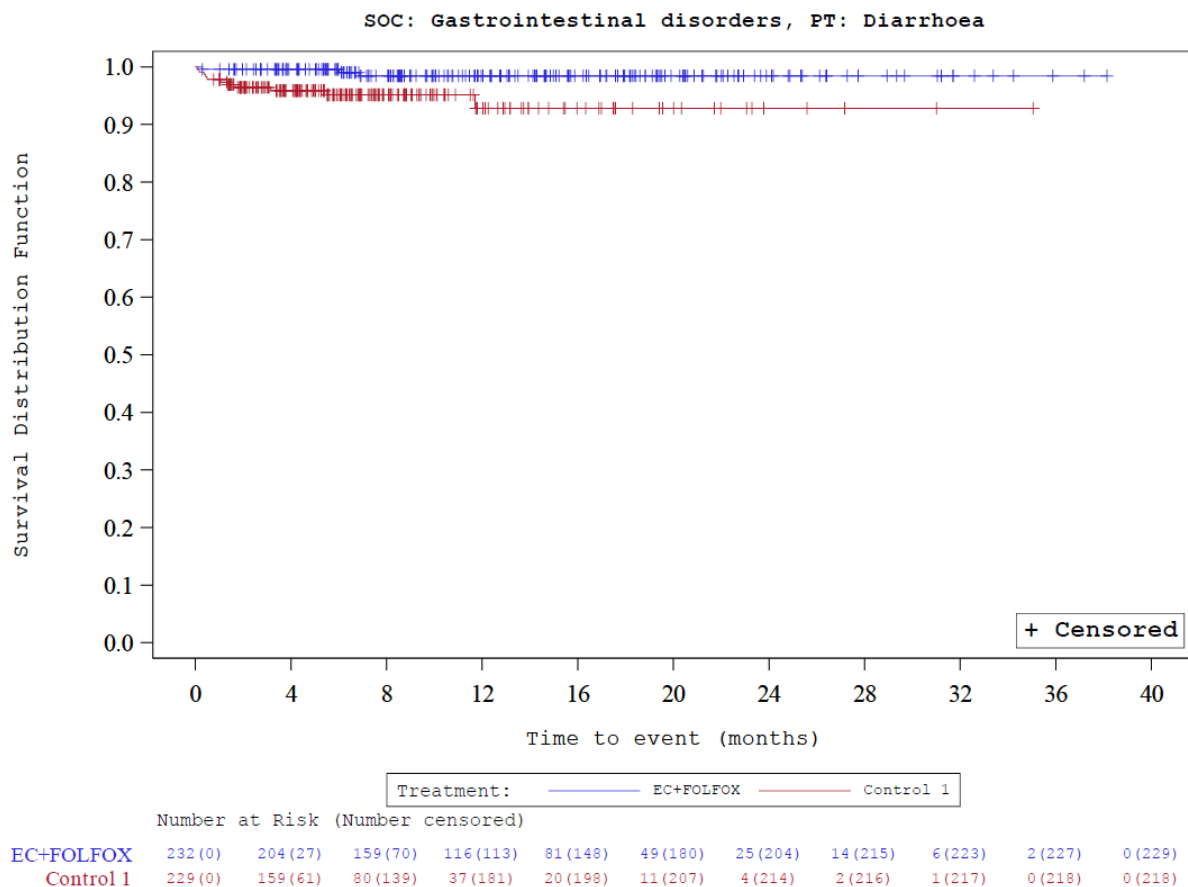


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Studie BREAKWATER

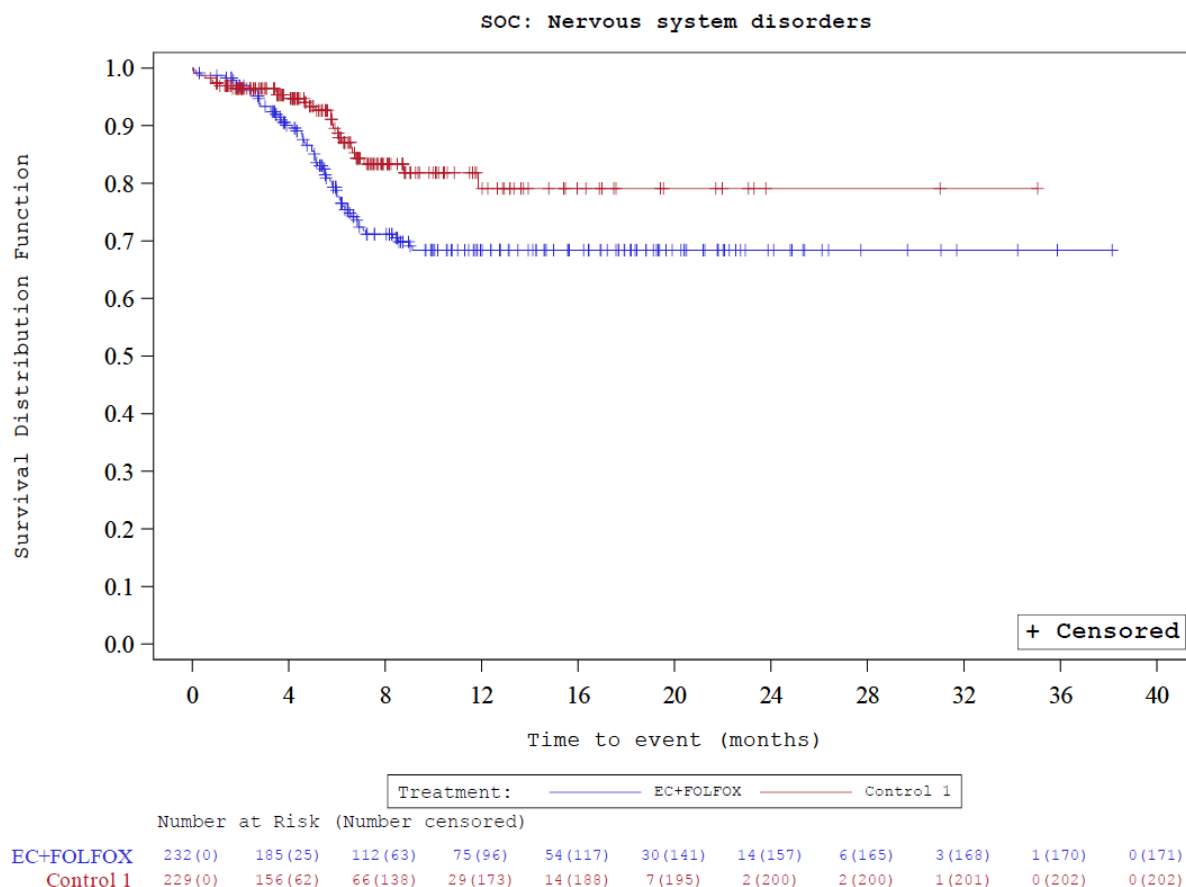


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Studie BREAKWATER

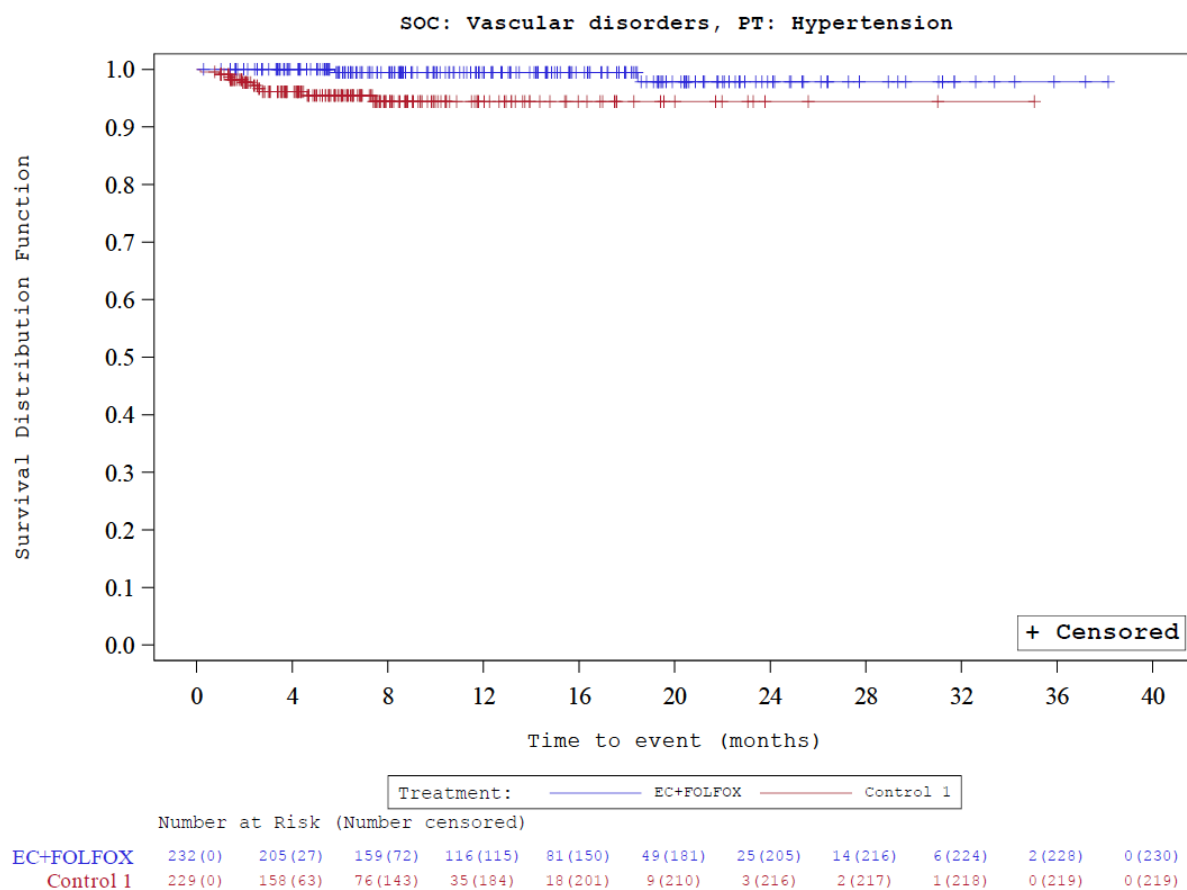


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs), Studie BREAKWATER

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 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 (SOC's / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
BREAKWATER		
Gesamtrate UEs	232 (100,0)	227 (99,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	187 (80,6)	148 (64,6)
Asthenie	68 (29,3)	34 (14,8)
Brustkorbschmerz	10 (4,3)	5 (2,2)
Ermüdung	61 (26,3)	64 (27,9)
Fieber	67 (28,9)	36 (15,7)
Ödem peripher	16 (6,9)	9 (3,9)
Schleimhautentzündung	34 (14,7)	24 (10,5)
Schmerz	19 (8,2)	5 (2,2)
Unwohlsein	20 (8,6)	23 (10,0)
Augenerkrankungen	34 (14,7)	13 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	112 (48,3)	89 (38,9)
Dysphonie	8 (3,4)	11 (4,8)
Dyspnoe	23 (9,9)	19 (8,3)
Epistaxis	41 (17,7)	32 (14,0)
Husten	24 (10,3)	12 (5,2)
Lungenembolie	9 (3,9)	10 (4,4)
Rhinorrhoe	11 (4,7)	9 (3,9)
Schluckauf	6 (2,6)	13 (5,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	21 (9,1)	10 (4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	188 (81,0)	79 (34,5)
Alopezie	53 (22,8)	26 (11,4)
Ausschlag	70 (30,2)	9 (3,9)
Dermatitis akneiform	43 (18,5)	2 (0,9)
Hauthyperpigmentierung	43 (18,5)	7 (3,1)
Hautläsion	13 (5,6)	2 (0,9)
Nagelerkrankung	10 (4,3)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	37 (15,9)	23 (10,0)
Pigmentierungsstörung	17 (7,3)	2 (0,9)
Pruritus	32 (13,8)	7 (3,1)
Trockene Haut	38 (16,4)	11 (4,8)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	43 (18,5)	31 (13,5)
Hämaturie	10 (4,3)	4 (1,7)
Proteinurie	6 (2,6)	18 (7,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	145 (62,5)	113 (49,3)
Anämie	107 (46,1)	58 (25,3)
Febrile Neutropenie	5 (2,2)	11 (4,8)
Neutropenie	56 (24,1)	57 (24,9)
Thrombozytopenie	32 (13,8)	21 (9,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	202 (87,1)	196 (85,6)
Abdominale Beschwerden	10 (4,3)	3 (1,3)
Abdominalschmerz	47 (20,3)	53 (23,1)
Bauch aufgetrieben	14 (6,0)	8 (3,5)
Darmobstruktion	13 (5,6)	9 (3,9)
Diarrhö	97 (41,8)	115 (50,2)
Erbrechen	84 (36,2)	51 (22,3)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	6 (2,6)	11 (4,8)
Hämorrhoiden	24 (10,3)	8 (3,5)
Obstipation	63 (27,2)	52 (22,7)
Schmerzen Oberbauch	24 (10,3)	19 (8,3)
Stomatitis	35 (15,1)	33 (14,4)
Übelkeit	125 (53,9)	114 (49,8)
Zahnfleischbluten	10 (4,3)	2 (0,9)
Erkrankungen des Immunsystems	25 (10,8)	15 (6,6)
Arzneimittelüber-empfindlichkeit	11 (4,7)	3 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	191 (82,3)	165 (72,1)
Dysgeusie	35 (15,1)	32 (14,0)
Kopfschmerzen	35 (15,1)	20 (8,7)
Neurotoxizität	26 (11,2)	19 (8,3)
Parästhesie	34 (14,7)	19 (8,3)
Periphere Neuropathie	64 (27,6)	54 (23,6)
Periphere sensorische Neuropathie	62 (26,7)	54 (23,6)
Schwindelgefühl	23 (9,9)	21 (9,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (2,2)	10 (4,4)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
Gefäßerkrankungen	36 (15,5)	51 (22,3)
Hypertonie	9 (3,9)	35 (15,3)
Hypotonie	11 (4,7)	3 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	43 (18,5)	9 (3,9)
Melanozytischer Nävus	13 (5,6)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	26 (11,2)	19 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123 (53,0)	98 (42,8)
COVID-19	34 (14,7)	28 (12,2)
Harnwegsinfektion	23 (9,9)	16 (7,0)
Infektion der oberen Atemwege	16 (6,9)	19 (8,3)
Nasopharyngitis	12 (5,2)	8 (3,5)
Paronychie	20 (8,6)	5 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (7,3)	13 (5,7)
Psychiatrische Erkrankungen	43 (18,5)	38 (16,6)
Schlaflosigkeit	29 (12,5)	17 (7,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	133 (57,3)	50 (21,8)
Arthralgie	73 (31,5)	12 (5,2)
Myalgie	38 (16,4)	9 (3,9)
Rückenschmerzen	24 (10,3)	16 (7,0)
Schmerz in einer Extremität	21 (9,1)	8 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	144 (62,1)	99 (43,2)
Appetit vermindert	87 (37,5)	62 (27,1)
Hypalbuminämie	30 (12,9)	14 (6,1)
Hyperglykämie	20 (8,6)	4 (1,7)
Hypokaliämie	41 (17,7)	26 (11,4)
Hypokalzämie	11 (4,7)	7 (3,1)
Hypomagnesiämie	38 (16,4)	11 (4,8)
Hyponatriämie	11 (4,7)	11 (4,8)
Hypophosphatämie	14 (6,0)	3 (1,3)
Untersuchungen	164 (70,7)	138 (60,3)
Alaninamino-transferase erhöht	29 (12,5)	28 (12,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (6,9)	11 (4,8)
Aspartatamino-transferase erhöht	31 (13,4)	33 (14,4)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
Bilirubin im Bluterhöht	9 (3,9)	10 (4,4)
Elektrokardiogramm QT verlängert	11 (4,7)	1 (0,4)
Gewicht erniedrigt	44 (19,0)	22 (9,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (18,5)	32 (14,0)
Lipase erhöht	52 (22,4)	27 (11,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	11 (4,7)	6 (2,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	79 (34,1)	67 (29,3)
Thrombozytenzahl vermindert	53 (22,8)	32 (14,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (19,4)	29 (12,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	16 (6,9)	10 (4,4)
Sturz	11 (4,7)	4 (1,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Therapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
BREAKWATER		
Gesamtrate SUEs	107 (46,1)	89 (38,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (9,9)	8 (3,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (5,2)	12 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (17,2)	39 (17,0)
Darmobstruktion	11 (4,7)	5 (2,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (9,5)	24 (10,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Therapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes, Chemotherapie: mFOLFOX6 oder FOLFOXIRI oder CAPOX c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab ^b N = 229
BREAKWATER		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	199 (85,8)	163 (71,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (15,5)	20 (8,7)
Asthenie	12 (5,2)	3 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (5,2)	13 (5,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (6,9)	2 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	67 (28,9)	43 (18,8)
Anämie	35 (15,1)	9 (3,9)
Febrile Neutropenie	5 (2,2)	11 (4,8)
Neutropenie	35 (15,1)	23 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (22,8)	46 (20,1)
Abdominalschmerz	11 (4,7)	3 (1,3)
Darmobstruktion	12 (5,2)	6 (2,6)
Diarrhö	3 (1,3)	11 (4,8)
Erkrankungen des Nervensystems	61 (26,3)	27 (11,8)
Neurotoxizität	13 (5,6)	0 (0)
Parästhesie	10 (4,3)	4 (1,7)
Periphere Neuropathie	18 (7,8)	8 (3,5)
Periphere sensorische Neuropathie	16 (6,9)	8 (3,5)
Gefäßerkrankungen	8 (3,4)	13 (5,7)
Hypertonie	2 (0,9)	10 (4,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (12,5)	20 (8,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (9,9)	14 (6,1)
Untersuchungen	88 (37,9)	65 (28,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	13 (5,6)	8 (3,5)
Lipase erhöht	40 (17,2)	14 (6,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	44 (19,0)	39 (17,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. Chemotherapie nach Auswahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes: mFOLFOX6 oder FOLFIRI oder CAPOX		
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
BREAKWATER		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	62 (26,7)	40 (17,5)
Asthenia	7 (3,0)	1 (0,4)
Anaemia	6 (2,6)	0 (0)
Lipase increased	5 (2,2)	1 (0,4)
Decreased appetite	3 (1,3)	0 (0)
Disease progression	3 (1,3)	1 (0,4)
Hypersensitivity	3 (1,3)	0 (0)
Infusion related reaction	3 (1,3)	0 (0)
Nausea	3 (1,3)	1 (0,4)
Peripheral sensory neuropathy	3 (1,3)	0 (0)
Platelet count decreased	3 (1,3)	1 (0,4)
Urinary tract infection	3 (1,3)	1 (0,4)
Diarrhoea	2 (0,9)	1 (0,4)
Fatigue	2 (0,9)	1 (0,4)
Interstitial lung disease	2 (0,9)	0 (0)
Intestinal obstruction	2 (0,9)	5 (2,2)
Neutrophil count decreased	2 (0,9)	1 (0,4)
Pyrexia	2 (0,9)	0 (0)
Sepsis	2 (0,9)	1 (0,4)
Abdominal pain	1 (0,4)	1 (0,4)
Abdominal pain upper	1 (0,4)	0 (0)
Abdominal sepsis	1 (0,4)	1 (0,4)
Acute coronary syndrome	1 (0,4)	0 (0)
Arthralgia	1 (0,4)	0 (0)
COVID-19	1 (0,4)	0 (0)
Cellulitis	1 (0,4)	0 (0)
Cerebrovascular accident	1 (0,4)	0 (0)
Chest pain	1 (0,4)	0 (0)
Gastrointestinal perforation	1 (0,4)	1 (0,4)
Hyperlipasaemia	1 (0,4)	0 (0)
Jaundice	1 (0,4)	0 (0)
Joint stiffness	1 (0,4)	0 (0)
Lacunar infarction	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
Large intestine perforation	1 (0,4)	0 (0)
Malaise	1 (0,4)	1 (0,4)
Mucosal inflammation	1 (0,4)	0 (0)
Myalgia	1 (0,4)	0 (0))
Neuropathy peripheral	1 (0,4)	1 (0,4)
Neutropenia	1 (0,4)	0 (0)
Orbital haematoma	1 (0,4)	0 (0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0,4)	0 (0)
Paraesthesia	1 (0,4)	0 (0)
Paronychia	1 (0,4)	0 (0)
Peripheral arterial occlusive disease	1 (0,4)	0 (0)
Peritonitis	1 (0,4)	0 (0)
Pneumonia	1 (0,4)	2 (0,9)
Pneumonitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Pruritus	1 (0,4)	0 (0)
Rash	1 (0,4)	0 (0)
Rash maculo-papular	1 (0,4)	0 (0)
Septic shock	1 (0,4)	2 (0,9)
Skin disorder	1 (0,4)	0 (0)
Temporomandibular pain and dysfunction syndrome	1 (0,4)	0 (0)
Vomiting	1 (0,4)	1 (0,4)
Weight decreased	1 (0,4)	0 (0)
White blood cell count decreased	1 (0,4)	1 (0,4)
Abdominal distension	0 (0)	1 (0,4)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (0,4)
Anaphylactic reaction	0 (0)	1 (0,4)
Back pain	0 (0)	1 (0,4)
Carbon dioxide decreased	0 (0)	1 (0,4)
Cardiac arrest	0 (0)	1 (0,4)
Deafness bilateral	0 (0)	1 (0,4)
Dyspnoea	0 (0)	1 (0,4)
Enterocolitis	0 (0)	1 (0,4)
Fall	0 (0)	1 (0,4)
Febrile neutropenia	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. Chemotherapie ± Bevacizumab^b (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 N = 232	Chemotherapie ± Bevacizumab ^b N = 229
General physical health deterioration	0 (0)	3 (1,3)
Hyperammonaemic encephalopathy	0 (0)	1 (0,4)
Impaired healing	0 (0)	1 (0,4)
Intestinal perforation	0 (0)	1 (0,4)
Myocardial infarction	0 (0)	2 (0,9)
Neurotoxicity	0 (0)	1 (0,4)
Respiratory failure	0 (0)	1 (0,4)
Status epilepticus	0 (0)	1 (0,4)
Thrombotic microangiopathy	0 (0)	1 (0,4)
a. Abbruch mindestens einer Therapiekomponente der Studientherapie b. Chemotherapie nach Auswahl der Prüferin oder des Prüfers: mFOLFOX6 oder FOLFIRI oder CAPOX c. MedDRA-Version 27.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen; zu SOC's liegen auch im Studienbericht keine Angaben vor. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mFOLFOX6: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D 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 ausführlichen Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung können der Fachinformation zu Encorafenib entnommen werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Vor der Einnahme von Encorafenib müssen Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes IVD mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp, Kolorektalkarzinomen vom BRAF Wildtyp oder NSCLC vom BRAF Wildtyp verwendet werden.

Die empfohlene Dosis von Encorafenib für das vorliegende Anwendungsgebiet beträgt 300 mg (4 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. 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 bei Patienten mit BRAF-Inhibitoren kann durch Dosisverringerung, 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. 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.

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 bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen.

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

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 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.

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16	
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.17
II 2.1.1 Behandlungsdauer.....	II.17
II 2.1.2 Verbrauch	II.18
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.20
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.20
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.5 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Literatur	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan + Oxaliplatin
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektalkarzinom
mFOLFOX	modifiziertes FOLFOX
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stellt die Erkrankung des Kolorektalkarzinoms (KRK) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Encorafenib [1]. Demnach ist Encorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cetuximab und 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin [FOLFOX] zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation angezeigt.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die eine Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX angezeigt ist, grundsätzlich eine intensive, antineoplastische Therapie geeignet ist.

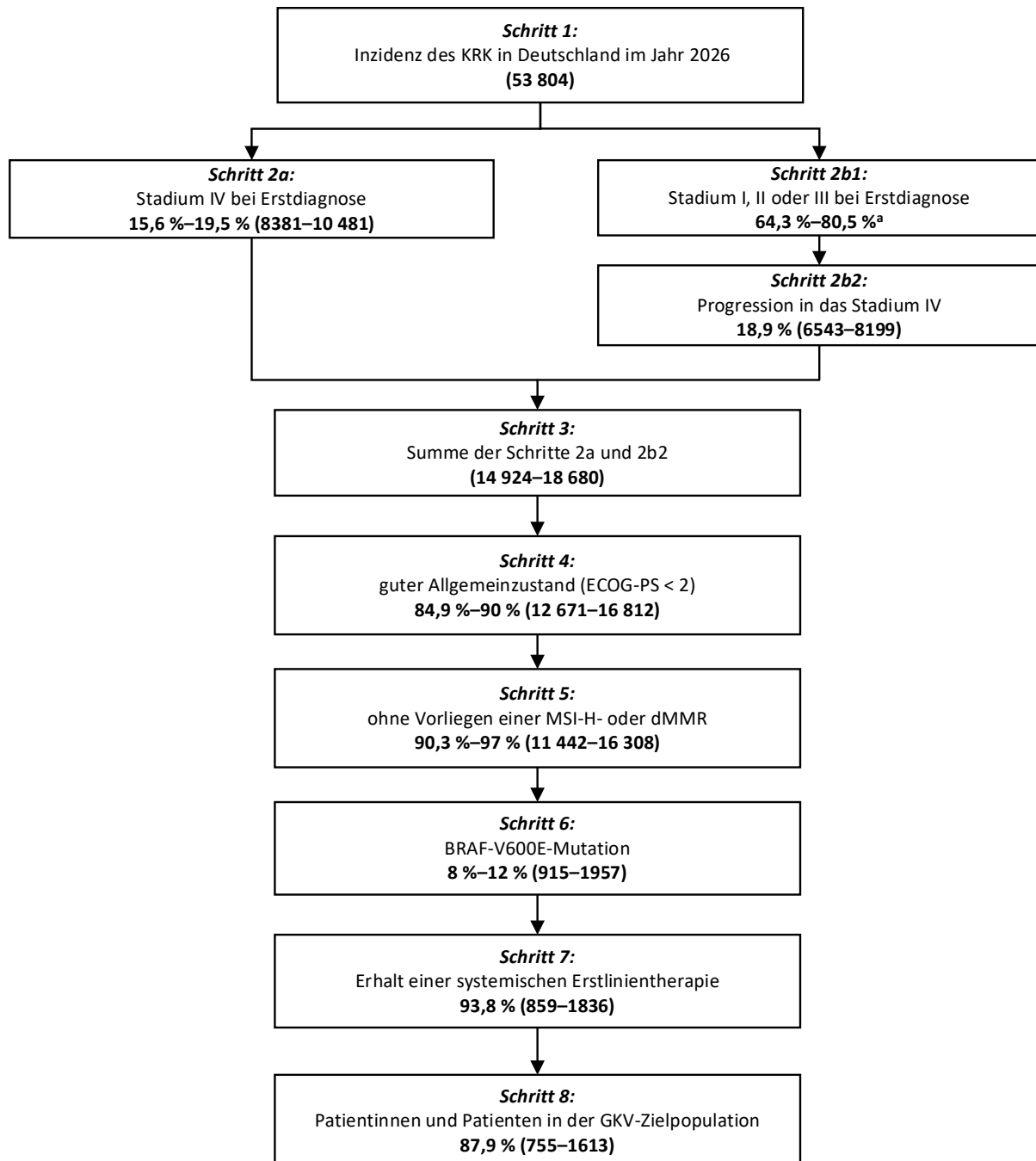
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

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

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

BRAF: Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRK: Kolorektalkarzinom; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidenz des KRK in Deutschland im Jahr 2026

Der pU gibt an, die Inzidenz des KRK auf Basis der Neuerkrankungsfallzahlen von 2014 bis 2023 mithilfe einer Auswertung der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2026 zu extrapolieren (siehe hierzu Ausführung des pU [2]). Diese basieren 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). Für das Jahr 2026 prognostiziert er eine Anzahl von 53 804 inzidenten Patientinnen und Patienten mit KRK.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Stadium IV

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit metastasiertem KRK als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [3-5].

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium IV unterscheidet der pU zwischen denjenigen, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits dieses Tumorstadium vorliegt (Schritt 2a), und denen, die bei Erstdiagnose an einem KRK im UICC-Stadium I, II oder III erkrankt sind (Schritt 2b1) und ins Stadium IV progredieren (Schritt 2b2).

Grundlage zur Anteilswertbestimmung für die Schritte 2a und 2b1 stellen die Angaben von 7 Landeskrebsregistern dar, denen er Angaben zum Stadium IV (inkl. und exkl. unbekanntem Stadium) entnimmt [6-13]. Dabei berechnet der pU je Landeskrebsregister einen geschlechtsübergreifenden Anteil unter Einbeziehung der Patientinnen bzw. Patienten ohne Angabe eines Stadiums für die Untergrenze im Stadium IV (Stadium I + II + III + IV + unbekannt = 100 %), sowie unter Ausschluss dieser Patientinnen bzw. Patienten für die Obergrenze (Stadium I + II + III + IV = 100 %). Anschließend bildet er aus den geschlechtsübergreifenden Anteilswerten für das Stadium IV (Schritt 2a) bzw. für die Stadien I bis III (Schritt 2b1) einen arithmetischen Mittelwert.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU ermittelt für die Patientinnen und Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden, nach dem oben beschriebenen Vorgehen eine Anteilsspanne von 15,6 % bis 19,5 % [6-13]. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ergeben sich somit 8381 bis 10 481 Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten in den Stadien I, II oder III bei Erstdiagnose (2b1) und Progression in das Stadium IV (2b2)

Für die Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I bis III befinden, weist der pU eine Anteilsspanne von 64,3 % bis 80,5 % aus [6-13]. Dabei legt er je Landeskrebsregister die folgende Berechnung zugrunde:

- Untergrenze = $100 \% - \text{Anteil unbekanntem Stadium} - \text{Anteil Stadium IV inkl. unbekanntem Stadium}$
- Obergrenze = $100 \% - \text{Anteil Stadium IV exkl. unbekanntes Stadium}$

Um aus der Anteilsspanne diejenigen Patientinnen und Patienten zu erfassen, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln (Schritt 2b2), legt der pU Auswertungen zu 3 Landeskrebsregistern zugrunde, aus denen er hierfür folgende Anteile heranzieht:

- 14 % aus dem Tumorregister München für die Diagnosejahre 1998 bis 2020 [14],
- 21,3 % aus dem Krebsregister Hamburg für das Diagnosejahr 2024 [11,12] und
- 21,5 % aus dem Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz für die Diagnosejahre 2019 bis 2020 [15].

Demnach ergibt sich laut pU für Patientinnen und Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, im Mittel ein Anteil von 18,9 %. Durch Multiplikation der Anteilswerte aus den Schritten 2b1 und 2b2 und die Übertragung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ergeben sich somit 6543 bis 8199 Patientinnen und Patienten, die laut pU im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren.

Schritt 3: Summe der Schritte 2a und 2b2

Mittels Addition der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b2 ermittelt der pU eine Anzahl von 14 924 bis 18 680 Patientinnen und Patienten im Stadium IV.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand

Die Zielpopulation umfasst laut pU nur Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Der pU gibt an, dass in der Regel ein guter Allgemeinzustand als Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 1 angesehen wird.

Der pU legt zum einen eine Publikation von Marschner et al. [16] zugrunde, in der die Daten des Tumor Registry Colorectal Cancer ausgewertet wurden. Dem Register liegen Daten zur Behandlung von 3816 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KKR vor, die ihre palliative Erstlinientherapie zwischen 2006 bis 2018 in einem von mehr als 160 deutschen Zentren begonnen hatten und mindestens 3 Jahre lang (oder bis zum Tod, zum Verlust des Nachverfolgungskontakts oder zum Widerruf der Einwilligung) nachbeobachtet

wurden. Der pU greift auf die Angaben zu Patientinnen und Patienten zurück, die im Zeitraum von 2015 bis 2018 in das Register eingeschlossen wurden (n = 1560). Von diesen lag bei 84,9 % (n = 1324) zu Beginn ihrer palliativen Erstlinie ein ECOG-PS von 0 oder 1 vor. Diesen Anteil legt der pU als Untergrenze einer Spanne zugrunde.

Zum anderen verweist der pU auf die S3-Leitlinie zum KRK [5], der er einen Anteil von 90 % mit ECOG-PS von 0 oder 1 entnimmt. Dem dortigen Abschnitt 10.3.1 „Patienten in reduziertem Allgemeinzustand“ lassen sich die Ergebnisse von 2 Studien entnehmen [17,18], in dem die Häufigkeit von Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 bei unter 10 % lag.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 84,9 % bis 90 % auf die Anzahl aus Schritt 3 und weist eine Anzahl von 12 671 bis 16 812 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK und einem guten Allgemeinzustand aus.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne dMMR / MSI-H

Der pU greift auf die S3-Leitlinie zum KRK aus dem Jahr 2026 [5] und auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum Rektumkarzinom [4] bzw. Kolonkarzinom [3] zurück und entnimmt diesen, dass bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und gutem Allgemeinzustand eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor empfohlen wird. Hieraus schlussfolgert er, dass für alle Patientinnen und Patienten mit dMMR / MSI-H eine systemische Erstlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor angezeigt ist und schließt solche mit Vorliegen einer dMMR / MSI-H aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet aus.

Für diese Gruppe mit dMMR / MSI-H zieht der pU die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab) vorgeschlagene Anteilsspanne in Höhe von 3 % bis 9,7% aus dem Jahr 2025 heran [19]. Hieraus bildet er im Umkehrschluss eine Spanne von 90,3 % bis 97 % ohne Vorliegen einer dMMR / MSI-H. Übertragen auf die Anzahl aus Schritt 4 weist er eine Anzahl von 11 442 bis 16 308 Patientinnen und Patienten mit mKRK ohne dMMR oder MSI-H aus.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation legt der pU eine Übersichtsarbeit von Hummel et al. aus dem Jahr 2021 zugrunde [20]. Aus dieser entnimmt der pU, dass 8 % bis 12 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK eine BRAF-Mutation aufweisen, von denen es sich bei mehr als 95 % um BRAF-V600-Mutationen handelt. Der pU multipliziert die Anteilsspanne (8 % bis 12 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 5 und weist eine Anzahl von 915 bis 1957 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation aus.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie

Der pU legt eine Publikation mit Daten aus den Niederlanden von van Nassau et al. [21] zugrunde, dem er einen Anteil zu Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie entnimmt. In der Auswertung wurden die Daten u. a. von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK und BRAF-V600E-Mutation berücksichtigt, die zwischen 2015 bis 2020 diagnostiziert wurden und im Rahmen der Prospective-Dutch-Colorectal-Cancer(PLCRC)-Kohortenstudie erfasst wurden. Von 178 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem KRK erhielten 167 (93,8 %) eine systemische Erstlinientherapie.

Der pU überträgt die 93,8 % auf die Anzahlen aus Schritt 6 und berechnet insgesamt 859 bis 1836 Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [22,23] ermittelt der pU eine Anzahl von insgesamt 755 bis 1613 Patientinnen und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze unterschätzt und in der Obergrenze unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Inzidenz des KRK in Deutschland im Jahr 2026

Es ist darauf hinzuweisen, dass laut Aussage des pU für die Bestimmung der Anzahl der Neuerkrankungen des KRK Angaben des ZfKD für das Jahr 2023 zugrunde gelegt wurden. Diese sind für das Jahr 2023 noch als vorläufig anzusehen und es ist mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen [24].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Stadium IV

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (2a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress in das Stadium IV nach Erstdiagnose im Stadium I, II oder III (2b2) ist insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Gemäß der S3-Leitlinie zum KRK [5] und den Empfehlungen der DGHO zu Rektum- [4] bzw. Kolonkarzinomen [3] kann das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patientinnen und Patienten umfassen, bei denen eine Operation mit kurativer Intention noch angestrebt wird. Gemäß den Angaben des GBA fallen solche mit kurativer Zielsetzung bzw. Patientinnen und Patienten, für die eine primäre Resektion in

Betracht kommt, nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet und wären somit aus der Zielpopulation auszuschließen.

Zu Schritt 2a und 2b1: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bzw. im Stadium I, II oder III bei Erstdiagnose

Der pU legt im Rahmen seiner Anteilsermittlung diverse Quellen zu den Landeskrebsregistern zugrunde. Dabei ist grundsätzlich anzumerken, dass diese teilweise unterschiedliche Tumorentitäten abdecken (z. B. inklusive ICD-Code C21) und zum Teil aggregierte Ergebnisse über mehrere Datenjahre darstellen [6-13]. Mit Bezug auf seine Berechnung zur Stadienverteilung ist darauf hinzuweisen, dass in der Untergrenze bei dem Vorgehen des pU Patientinnen und Patienten ohne Angabe zum Stadium weder beim Anteilswert für diejenigen im Stadium IV noch beim Anteilswert für diejenigen im Stadium I bis III berücksichtigt werden und damit auch nicht in der Zielpopulation. Der Ausschluss dieser führt in den Untergrenzen zu einer Unterschätzung.

In den jeweiligen Obergrenzen wird hingegen implizit angenommen, dass die Verteilung der Patientinnen und Patienten ohne Angabe zum Stadium derjenigen mit Angabe zum Stadium entspricht. Dies führt zu Unsicherheit. Dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ aus dem Jahr 2025, in welchem die Daten der bundesweiten Landeskrebsregister zusammengeführt werden, lassen sich Angaben zur Stadienverteilung (u. a. mit bekanntem Stadium) entnehmen [25]. Hieraus ergäbe sich eine Stadienverteilung von 25 % im Stadium IV und 75 % im Stadium I bis III. Dieses Vorgehen wurde bereits in der Bewertung des Nutzenbewertungsverfahrens zu Nivolumab zum metastasierten KRK aus dem Jahr 2025 vorgeschlagen [19] und letztlich bei der Berechnung der Patientenzahlen dem entsprechenden Beschluss zugrunde gelegt [26,27].

Zu Schritt 2b2: Patientinnen und Patienten im Stadium IV nach Progression

Die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Daten der einzelnen Register kann nicht uneingeschränkt vorausgesetzt werden. Beispielsweise lässt sich einzelnen Registern teilweise nicht entnehmen, auf welche Beobachtungszeiträume sie sich beziehen. Zudem lässt sich dem Krebsregister Rheinland-Pfalz nicht entnehmen, ob sich der vom pU herangezogene Anteilswert auf das Vorliegen von Fernmetastasen im Krankheitsverlauf bezieht [15]. Außerdem ist mit Bezug auf den Anteil aus dem Krebsregister Hamburg [11,12] darauf hinzuweisen, dass im Rahmen der Anteilsermittlung sämtliche Erkrankungsfälle mit Metastasierung (d. h. sowohl bei Primärdiagnose als auch im Verlauf metastasiert) berücksichtigt wurden. Bei ausschließlicher Berücksichtigung von Erkrankungsfällen im Nenner, die im Verlauf metastasiert sind, ergibt sich ein niedrigerer Anteilswert.

Im Abgleich mit den Angaben des Tumorregister München lässt sich eine kumulative Inzidenz von 19,3 % für Patientinnen und Patienten entnehmen, die innerhalb von 15 Jahren als

1. Progressionsereignis ein Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen entwickeln [14]. Dieser Anteilswert liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Angabe des pU. Hierbei ist einschränkend – wie auch vom pU aufgeführt – anzumerken, dass die Autorinnen und Autoren der verwendeten Quelle zum Tumorregister München darauf hinweisen, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann [14].

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand

Das Vorgehen des pU, Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand über das alleinige Vorliegen eines ECOG-PS von < 2 zu operationalisieren, ist nicht vollständig nachvollziehbar. Gemäß S3-Leitlinie zum KRK [5] ist ein herabgesetzter Allgemeinzustand nicht klar definiert, es sei denn, man orientiert sich ausschließlich am ECOG oder Karnofsky-Index. Dort wird weiterhin ausgeführt, dass grundsätzlich zwischen einem (ausschließlich) durch die Tumorerkrankung reduziertem und einem überwiegend durch Komorbiditäten reduziertem Allgemeinzustand unterschieden werden sollte. Beispielsweise kann bei überwiegend (ausschließlich) durch die Tumorerkrankung reduziertem Allgemeinzustand bei einem ECOG von 3 eine intensive medikamentöse Therapie indiziert sein [5]. Insgesamt kann die Anteilsspanne auch abweichen, wenn andere Kriterien für eine Eignung einer intensiven antineoplastischen Therapie zugrunde gelegt werden.

Mit Bezug auf die Publikation von Marschner et al. [16], die der pU für die Untergrenze zugrunde legt, ist darauf hinzuweisen, dass in der Anteilsberechnung unbekannte / fehlende Angaben ($n = 121$) bzw. nicht erfasste Angaben ($n = 1$) zum ECOG-PS enthalten sind. Werden diese aus der Grundgesamtheit ausgeschlossen, so ergibt sich ein (geringfügig höher als die Obergrenze angesetzter) Anteilswert von ca. 92 % mit ECOG-PS < 2 . Insgesamt ist die Angabe aus der Publikation von Marschner et al. [16] hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt unsicher, da der Anteilswert aus einer Patientengruppe mit einer Erstlinientherapie gewonnen wird.

Die Obergrenze, die der pU der S3-Leitlinie zum KRK [5] entnimmt basiert auf 2 Studien [17,18], in denen unterschiedliche Kriterien zum Einschluss in die entsprechende Studie festgelegt wurden. Insgesamt bleibt unklar, inwieweit die entnommenen Anteile hinsichtlich des ECOG-PS-Stadiums auf die vorliegende Population übertragbar sind.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne dMMR / MSI-H

Der vollumfängliche Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit dMMR / MSI-H ist nicht nachvollziehbar, da das in der Fachinformation [1] beschriebene Anwendungsgebiet von Encorafenib Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR nicht ausschließt. Durch das Vorgehen des pU, Patientinnen und Patienten mit dMMR / MSI-H auszuschließen (Ausschluss

von 9,7 % in der Untergrenze und 3 % in der Obergrenze) werden Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die grundsätzlich für eine Behandlung mit Encorafenib infrage kämen.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie

Mit Bezug auf die Publikation von van Nassau et al. [21] ist darauf hinzuweisen, dass von den Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem KRK bei 23 % eine dMMR / MSI-H-Mutation und bei 9 % ein ECOG-PS ≥ 2 (fehlende Daten zum ECOG-PS bei 29 %) vorlag, die in den vorherigen Herleitungsschritten jeweils ausgeschlossen wurden. Es bleibt demnach unklar, inwieweit sich der Anteilswert auf die vorherigen Schritte übertragen lässt.

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze im Sinne eines Maximalansatzes für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 eine systemische Erstlinientherapie grundsätzlich infrage kommt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU verweist zunächst auf die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und des Deutschen Krebsregister e. V. aus dem Jahr 2025 [25] und entnimmt dieser, dass die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate bereits seit etwa 2003 rückläufig sei. Den Rückgang der Inzidenz wird laut Aussage des pU auf die Früherkennungskoloskopie zurückgeführt, die seit dem Jahr 2002 angeboten wird. Analog zu seinem obigen Vorgehen zur Bestimmung der prognostizierten Inzidenz (siehe dort Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten mit KRK bis zum Jahr 2031 und wendet auf diese die von ihm vorgelegten Herleitungsschritte mit den identischen Anteilswerten an. Für das Jahr 2031 geht der pU – im Vergleich zu dem Jahr 2026 – von einem leichten Rückgang der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung ^b	755–1613	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Untergrenze unterschätzt und in der Obergrenze unsicher.
a. Angaben des pU b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die eine Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX angezeigt ist, grundsätzlich eine intensive, antineoplastische Therapie geeignet ist. BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRK: Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der GBA hat für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Kombinationstherapie aus FOLFOX
 - Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
 - Kombinationstherapie aus Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX)
 - Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan + Oxaliplatin (FOLFOXIRI)
 - Kombinationstherapie aus FOLFOX und Bevacizumab
 - Kombinationstherapie aus FOLFIRI und Bevacizumab
 - Kombinationstherapie aus CAPOX und Bevacizumab
 - Kombinationstherapie aus FOLFOXIRI und Bevacizumab
 - Pembrolizumab (ist anzuwenden bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (ist anzuwenden bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)

Für die beiden letztgenannten Therapien sind in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten enthalten, da diese Therapien zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren.

Quellen zur Bewertung der Kosten von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX

Die Angaben des pU zu Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX werden mit den Angaben in den Fachinformationen von Encorafenib und Cetuximab einschließlich Abschnitt 5.1 [1,28] abgeglichen. Für die Kosten von FOLFOX legt der pU die Angaben zum modifizierten FOLFOX (mFOLFOX6) zugrunde, welches in der Zulassungsstudie BREAKWATER in Kombination mit Encorafenib und Cetuximab verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformationen zu Encorafenib [1] und Cetuximab [28]). Dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Cetuximab [28] lässt sich das entsprechende Behandlungsschema von mFOLFOX6 in der Kombinationstherapie entnehmen.

Quellen zur Bewertung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für FOLFOX als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU ebenfalls das Regime zu mFOLFOX6 dar, das im Rahmen der Zulassungsstudie BREAKWATER im Kontrollarm Anwendung fand. Die weiteren Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien (mit Ausnahme von Pembrolizumab und Nivolumab + Ipilimumab) wurden ebenfalls im Rahmen der Zulassungsstudie BREAKWATER verabreicht. Für sämtliche Behandlungsschemata greift der pU jeweils auf die entsprechenden Angaben der Zulassungsstudie zurück. Diese werden mit Ausnahme von FOLFIRI ± Bevacizumab im Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Cetuximab beschrieben [28]. Das Regime von FOLFIRI ± Bevacizumab ist dem Studienbericht zu entnehmen [29]. Für das Behandlungsschema von Bevacizumab zieht der pU die entsprechende Fachinformation heran [30].

Für einen Abgleich der Angaben des pU werden die entsprechenden Fachinformationen [30-35] und für die jeweilige Kombinationstherapie das Dokument zu medikamentösen Therapien zur Behandlung des Kolon- und Rektumkarzinoms der DGHO herangezogen [36]. Zusätzlich wird für FOLFIRI ± Bevacizumab sowie für FOLFOXIRI ± Bevacizumab ein Abgleich mit der Clinical Practice Guideline zum metastasiertem KRK des kanadischen Alberta Health Services [37] vorgenommen, da sich in dieser konkrete Angaben zum Behandlungsmodus entnehmen lassen.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

II 2.1.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Encorafenib weitergeführt werden, bis die Patientinnen und Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [1]. Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU für Encorafenib.

Für die Kombinationschemotherapie von Encorafenib (Cetuximab + mFOLFOX6) legt der pU ebenfalls rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. In der Fachinformation von Cetuximab wird empfohlen, die Behandlung mit Cetuximab bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung fortzusetzen [28]. Dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Cetuximab – in dem die Zulassungsstudie BREAKWATER beschrieben wird – ist zu entnehmen, dass im Rahmen der Zulassungsstudie die Behandlung Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 bis zum Fortschreiten der Erkrankung, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität, dem Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up oder dem Tod fortgesetzt wurde [28]. Insgesamt ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da in den Fachinformationen [30-35], in dem Dokument zu medikamentösen Therapien der DGHO [36] und in der Clinical Practice Guideline der der Alberta Health Services [37] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU bei allen von ihm dargestellten Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsmodi der Kombinationstherapien ohne Bevacizumab

Wie eingangs beschrieben, legt der pU für den jeweiligen Behandlungsmodus der Kombinationstherapien mFOLFOX6, CAPOX, FOLFOXIRI und FOLFIRI die Angaben aus der Zulassungsstudie BREAKWATER zugrunde. Die jeweiligen Angaben lassen sich auch in den aufgeführten Therapien der DGHO wiederfinden [36].

Behandlungsmodi der Kombinationstherapien mit Bevacizumab

Laut Angabe des pU konnte Bevacizumab im Rahmen der Zulassungsstudie optional nach ärztlichem Ermessen ergänzend zu den Chemotherapien gegeben werden. Bevacizumab wird gemäß Fachinformation [30] in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis in 2-oder 3-wöchentlichen Zyklen appliziert. Zudem wird empfohlen, die Behandlungsdauer bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen [30]. Der pU legt für sämtliche Kombinationstherapien die identischen Behandlungsprotokolle (siehe oben) zugrunde und veranschlagt in Abhängigkeit des Behandlungsintervalls der Kombinationstherapie entsprechend 2- bis 3-wöchentliche Behandlungszyklen für Bevacizumab.

II 2.1.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Cetuximab und der Wirkstoffe von mFOLFOX6, FOLFIRI, CAPOX und FOLFOXIRI richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [28,31-35]. Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [30]. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Erstergebnissen der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2025 (78,3 kg, 172,7 cm) [38] sowie die Du Bois-Formel [39] zugrunde ($1,92 \text{ m}^2$ KOF). Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, wobei darauf hinzuweisen ist, dass der pU im Rahmen seiner Berechnung eine KOF von $1,915 \text{ m}^2$ zugrunde legt (siehe hierzu Berechnungen des pU [40]). Dies hat jedoch keine Auswirkungen auf den Verbrauch der vom pU zugrunde gelegten Präparate.

Zu bewertende Therapie

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Encorafenib (300 mg täglich) entspricht der Fachinformation [1]. Für Cetuximab (500 mg/m^2 alle 2 Wochen) und den vom pU dargestellten

Kombinationspartnern von mFOLFOX6 (Oxaliplatin: 85 mg/m², Folinsäure 400 mg/m² und 5-FU [Bolusgabe 400 mg/m² gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion von 2400 mg/m² KOF über 46 bis 48 Stunden] jeweils alle 2 Wochen) entsprechen die Angaben der Fachinformation von Cetuximab [28] bzw. dem dortigen Abschnitt 5.1.

Gemäß Fachinformation von 5-FU ist die Lösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur haltbar [35]. Unter der Annahme, dass 5-FU als Dauerinfusion über 46 bis 48 Stunden verabreicht wird, ist der Verbrauch pro Dosis (2400 mg/m²) aufgeteilt auf 2 Teildosen zu berechnen. Dies entspricht einem Verbrauch von 2-mal 2500 mg 5-FU inklusive Verwurf. Der pU berechnet jedoch den Verbrauch pro Dosis bezogen auf die gesamte Dauer der Infusion, dies entspricht 1-mal 5000 mg inklusive Verwurf.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kombinationstherapien ohne Bevacizumab

Die Angaben des pU zum Verbrauch von mFOLFOX6, CAPOX, FOLFOXIRI und FOLFIRI stimmen mit den Angaben der entsprechenden Therapien der DGHO [36] bis auf folgende Ausnahmen überein: Der pU legt im Rahmen von FOLFOXIRI für 5-FU eine Dosierungsspanne von 2400 mg/m² bis 3200 mg/m² und für Folinsäure eine Dosierung von 400 mg/m² zugrunde. Den Empfehlungen der DGHO ist für die entsprechende Therapie mit 5-FU nur die höhere Dosis von 3200 mg/m² und für Folinsäure eine niedrigere Dosis von 200 mg/m² zu entnehmen [34]. Bei einem zusätzlichen Abgleich mit der Clinical Practice Guideline der Alberta Health Services [37] findet sich für das FOLFOXIRI-Regime die vom pU zugrunde gelegte Dosis für Folinsäure (400 mg/m²), jedoch für 5-FU auch nur die höhere Dosis (3200 mg/m²).

Analog zur zu bewertenden Therapie wird in allen Kombinationstherapien, in denen 5-FU enthalten ist, 5-FU länger als 24 Stunden verabreicht. Der pU berechnet auch hier den Verbrauch pro Dosis bezogen auf die gesamte Dauer der Infusion (1-malig 5000 mg bzw. 10 000 mg inklusive Verwurf). Unter der Annahme, dass 5-FU als Dauerinfusion über einen Zeitraum von 46 bis 48 Stunden verabreicht wird, ist der Verbrauch pro Dosis auf 2 Teildosen zu berechnen (entsprechend 2-mal 2500 mg 5-FU bzw. 2-mal 5000 mg 5-FU inklusive Verwurf).

Kombinationstherapien mit Bevacizumab

Die Angaben des pU zum Verbrauch von mFOLFOX6, CAPOX, FOLFOXIRI und FOLFIRI entsprechen jeweils den Angaben der entsprechenden Therapien der DGHO [36] bis auf die oben beschriebenen Ausnahmen zu FOLFOXIRI. Der pU ergänzt lediglich jeweils die Angaben für Bevacizumab und legt dabei die in der Fachinformation aufgeführte Dosierung in Abhängigkeit von dem Behandlungsintervall (2-wöchige Gabe: 5 bis 10 mg/kg bzw. 3-wöchige Gabe: 7,5 bis 15 mg/kg) [30] zugrunde.

Die Anmerkungen im vorherigen Abschnitt zur Verabreichung von 5-FU über einen Zeitraum von länger als 24 Stunden gelten auch für die vorliegenden Kombinationstherapien mit Bevacizumab.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2026 wieder.

Für die Kosten von 5-FU, Folinsäure und Capecitabin zieht der pU den jeweiligen Festbetrag heran und berücksichtigt den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Dies ist korrekt mit folgenden Ausnahmen: Die Präparate zu 5-FU mit einer Wirkstärke von 10 000 mg und Folinsäure mit der Wirkstärke von 800 mg sind jeweils ausschließlich von 1 Hersteller verfügbar und haben somit einen Solitärstatus. Daher würde kein Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags anfallen. Insgesamt sind die Arzneimittelkosten zu diesen beiden Präparaten unterschätzt.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX ist angezeigt für das metastasierte KRK mit BRAF-V600E-Mutation [1]. Für einen Teil der Patientinnen und Patienten können Kosten für die Diagnostik des BRAF-Status anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU gibt korrekt an, dass für Cetuximab Kosten für eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid anfallen, die jedoch mangels konkretisierender Angaben in der Fachinformation [28] nicht zu beziffern sind. In der Konsequenz setzt der pU keine Kosten für die Prämedikation an und verweist dabei auf die tragenden Gründe zu Encorafenib bei metastasiertem KRK nach systemischer Vortherapie aus dem Jahr 2020 [41].

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [28,30,32,33].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 ausschließlich für CAPOX ± Bevacizumab plausibel [42]. Für die zu bewertende Therapie und alle weiteren Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für 5-FU bei Aufteilung der Einzeldosis auf 2 Tage höhere Kosten für die Hilfstaxe als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.1.2).

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung	162 449,62	0	13 050,00	175 499,62	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund des unberücksichtigten Solitärstatus von Folinsäure (800 mg) und der fehlenden Aufteilung von 5-FU auf 2 Teildosen unterschätzt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe von 5-FU sind aufgrund einer häufigeren Zubereitung als vom pU angesetzt unterschätzt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie unter Auswahl von						
FOLFOX ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung	21 641,24	0	10 440,00	32 081,24	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund des unberücksichtigten Solitärstatus von Folinsäure (800 mg) und der fehlenden Aufteilung von 5-FU auf 2 Teildosen unterschätzt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe von 5-FU sind aufgrund einer häufigeren Zubereitung als vom pU angesetzt unterschätzt.
FOLFOX ^b + Bevacizumab		38 174,55– 54 707,85	0	13 050,00	51 224,55– 67 757,85	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
FOLFIRI	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung	28 772,28	0	10 440,00	39 212,28	Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsschemas aufgrund des unberücksichtigten Solitärstatus von Folinsäure (800 mg) und der fehlenden Aufteilung von 5-FU auf 2 Teildosen unterschätzt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe von 5-FU sind aufgrund einer häufigeren Zubereitung als vom pU angesetzt unterschätzt.
FOLFIRI + Bevacizumab		45 305,59– 61 838,89	0	13 050,00	58 355,59– 74 888,89	
CAPOX		10 385,49	0	1740,00	12 125,49	Die Arzneimittelkosten sind plausibel.
CAPOX + Bevacizumab		27 167,79– 43 452,10	0	3480,00	30 647,79– 46 932,10	Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
FOLFOXIRI		36 256,97– 36 717,38	0	10 440,00	46 696,97– 47 157,38	Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsschemas maßgeblich aufgrund des unberücksichtigten Solitärstatus von Folinsäure (800 mg) und der fehlenden Aufteilung von 5-FU auf 2 Teildosen unterschätzt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe von 5-FU sind aufgrund einer häufigeren Zubereitung als vom pU angesetzt unterschätzt.
FOLFOXIRI + Bevacizumab		52 790,28– 69 783,99	0	13 050,00	65 840,28– 82 833,99	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab ^c	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung	keine Angabe				Es liegen in Modul 3 A keine Angaben vor.
Nivolumab + Ipilimumab ^c						

a. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU in Modul 3 A

b. Der pU stellt für FOLFOX die Kombinationstherapie mFOLFOX6 dar.

c. ist anzuwenden bei Patientinnen und Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz

5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX; Capecitabin + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan + Oxaliplatin; mKRK: Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten, die keine dMMR und / oder die einen mikrosatellitenstabilen Status aufweisen, künftig mit Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX behandelt werden. Er nimmt in diesem Zuge an, dass weiterhin ein Teil der Verschreibungen aufgrund möglicher Kontraindikationen der Kombinationspartner (Cetuximab und / oder Oxaliplatin) oder aufgrund von Komorbiditäten entfällt. Laut pU erfolgt die Therapie mit Encorafenib + Cetuximab + FOLFOX ambulant. Insgesamt gibt er an, dass eine genaue Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht möglich sei.

II 3 Literatur

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

1. Pierre Fabre Pharma. Braftovi [online]. 06.2026 [Zugriff: 20.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Pierre Fabre Pharma. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2026.
3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom [online]. 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
4. Hofheinz RD, Borner M, Eisterer W et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom [online]. 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.1, AWMF-Registernummer 021/007OL [online]. 2026. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.1.pdf.
6. Epidemiologisches Krebsregister. Krebs in Baden-Württemberg. Jahresbericht 2022 - Diagnosejahre 2016 - 2019 [online]. 2022. URL: https://krebsregister-bw.de/wp-content/uploads/2023/05/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2022.pdf.
7. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters. Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023. URL: https://www.bestellen.bayern.de/med/705a8778-b4a5-11f0-81ee-c3fc7d0a3316/4b0e6a70-1059-11d9-4c85-9d915831e9eb/0/igl_ges_00114.pdf.
8. Krebsregister Schleswig-Holstein. Interaktive Berichte. Ausgewählte Diagnosen- UICC-Stadien in Schleswig-Holstein 2024 Darm (ICD-10 C18 - C21) [online]. 2024 [Zugriff: 05.05.2026]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
9. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2025 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern - Diagnosejahre 2021-2023 [online]. 2025. URL: <https://www.kkr-mv.de/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>.
10. Landeskrebsregister Thüringen. Krebs in Thüringen; Bericht über das Krebsgeschehen im Jahr 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 05.05.2026]. URL: https://www.lkrt.de/documents/59/2025_LKRT_JB.pdf.

11. Krebsregister Hamburg. Interaktive Berichte. Ausgewählte Diagnosen- Metastasierung in Hamburg 2024. Kolon (ICD-10 C18) [online]. 2026 [Zugriff: 05.05.2026]. URL: <https://ijbbehandlungsort.krebsregister-hamburg.de/#/diag/metastas/>.
12. Krebsregister Hamburg. Interaktive Berichte. Ausgewählte Diagnosen- Metastasierung in Hamburg 2024. Rektum (ICD-10 C19-C20) [online]. 2026 [Zugriff: 05.05.2026]. URL: <https://ijbbehandlungsort.krebsregister-hamburg.de/#/diag/metastas/>.
13. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Onkologie-Monitor - Tumorstadien Diagnosejahr 2024, Darm (C18-C20), alle Altersgruppen (18-85+) [online]. 2026 [Zugriff: 05.05.2026]. URL: <https://onkologie-monitor.idg-rlp.de/app/onkologiemonitor>.
14. Tumorregister München. ICD-10 C18-C20: Darmtumor Survival. 1998-2020 [online]. 2022. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>.
15. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23 [online]. 2022. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2022_Webversion_01.pdf.
16. Marschner N, Seufferlein T, Potthoff K et al. Changes in survival of >3800 patients with metastatic colorectal cancer in Germany: results from a 16-year prospective longitudinal real-world data analysis. ESMO Real World Data Digit Oncol 2024; 4: 100040. <https://doi.org/10.1016/j.esmorw.2024.100040>.
17. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1077-1085. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70154-2).
18. Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol 2005; 23(16): 3697-3705. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.112>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Kolonrektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 16.09.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-80>.
20. Hummel M, Hegewisch-Becker S, Neumann J et al. [BRAF-V600E testing in metastatic colorectal cancer and new, chemotherapy-free therapy options. German version]. Pathologe 2021; 42(6): 578-590. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00942-9>.

21. van Nassau SCMW, Zwart K, van der Baan FH et al. Real-world treatment patterns and outcomes based on RAS/BRAF status in metastatic colorectal cancer-Analysis of the Prospective Dutch Colorectal Cancer cohort. *Int J Cancer* 2025; 157(3): 513-525.
<https://doi.org/10.1002/ijc.35410>.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit zum 30.09.2024; Stand: 20 Dezember 2024 [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2025Bund_Dezember_2025.pdf.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
25. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2021-2023; 15. Ausgabe [online]. 2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2025 [Zugriff: 28.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7596/2025-12-18_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1189_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2025 [Zugriff: 28.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12195/2025-12-18_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1189_TrG.pdf.
28. Merck. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 29.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Pfizer. Studie BREAKWATER - Übersicht der Interims-Studienberichte. 2026.

30. Amgen. Fachinformation MVASI 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Bevacizumab. 12.2025.
31. AmaroX Pharma. Capecitabin AmaroX Filmtabletten. 05.2025.
32. AqVida. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 02.2025.
33. Bendalis. Fachinformation Oxali-Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 03.2025.
34. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Ribofolin 10 mg/ml Injektionslösung - Folinsäure. 05.2017.
35. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung - 5-FU. 11.2024.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2024. URL:
https://www.onkopedia.com/de/login_form?came_from=/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoesse-tumorthherapie.
37. Cancer Care Alberta. Metastatic Colorectal Cancer Clinical Practice Guideline GI-003 – Version 14 [online]. 2026 [Zugriff: 03.09.2026]. URL:
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
38. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2025 (Erstergebnisse), (Stand: 21. April 2026) [online]. 2025. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.
39. 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.
40. Pierre Fabre Pharma. Berechnungen der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2026.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF V600E-Mutation nach systemischer Vorthherapie, in Kombination mit Cetuximab) [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf.

42. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.