



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Oktober 2020

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Neues Anwendungsgebiet, metastasiertes kolorektales Karzinom)

veröffentlicht am 1. Oktober 2020

Vorgangsnummer 2020-07-01-D-551

IQWiG Bericht Nr. 976

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Encorafenib (Braftovi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib bei Patienten mit kolorektalem Karzinom ist das erste Verfahren bei einer molekulargenetisch definierten Subpopulation. Encorafenib ist zugelassen in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom (CRC) und Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation nach mindestens einer systemischen Vortherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
ZVT Patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab • Irinotecan • Trifluridin/Tipiracil • 5-Fluorouracil ± Bevacizumab • Capecitabin ± Bevacizumab 	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Eine Standardtherapie der Subgruppe der BRAF^{V600E} mutierten, metastasierten kolorektalen Karzinome ist bisher weder in der Erstlinie noch in späteren Therapielinien durch randomisierte Studien definiert. Der aktuelle Wissenstand gründet sich auf nicht geplante Subgruppenauswertungen von Studien, in denen die BRAF^{V600E} Mutation kein Stratifikationsmerkmal war.
- Die ZVT bildet nicht vollständig den aktuellen Stand des Wissens und der Versorgung in Deutschland ab. Angemessen ist eine Patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der molekularen Charakteristika des Tumors. Diese kann auch Anti-EGFR-Antikörper enthalten.
- Grundlage der frühe Nutzenbewertung von Encorafenib ist BEACON, eine multizentrische, multinationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Studie. Der erste Arm mit dem Triplet Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab ist nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung.
- Die Kombination Encorafenib/Cetuximab führt gegenüber FOLFIRI/Cetuximab bzw. Irinotecan/Cetuximab zur Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Encorafenib/Cetuximab führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität in verschiedenen Erhebungsinstrumenten und zur Reduktion der Nebenwirkungen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) erhält Encorafenib/Cetuximab den Grad 4.

Encorafenib/Cetuximab ist eine wertvolle Bereicherung der therapeutischen Optionen bei den prognostischen ungünstigen Patienten mit BRAF mutiertem, metastasiertem kolorektalem Karzinom. Der Kontrollarm von BEACON mit Einschluss von Cetuximab ist vielleicht eine Übertherapie, das schmälert aber den Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab nicht.

2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken. Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt [1].

Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Bei lokal begrenztem Kolonkarzinom in den Stadien I-III steht die Operation an erster Stelle. In Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II senkt eine adjuvante Chemotherapie das Rückfallrisiko [2, 3].

3. Stand des Wissens

Für Patienten, deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel, dem *RAS* und dem *BRAF* Status bestimmt. Die Therapie erfolgt individualisiert. Folgende Grundsätze sollten Beachtung finden [2, 3, 4]:

- Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.
- Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden.
- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.
- Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [5].
- Patienten mit *RAS* Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen EGFR Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus EGFR Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden. Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Cetuximab und Panitumumab sind bei Chemotherapie-refraktären Patienten äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa.
- Für Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit [6].
- In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Patienten, die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [7].
- Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonalen Antikörper führen der orale Multikinase-Inhibitor Regorafenib [8] oder das Fluoropyrimidin Trifluridin / Tipiracil zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [9, 10].
- Bei Patienten mit *BRAF* Mutation führt die Hinzunahme von Vemurafenib zu Cetuximab/Irinotecan zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,42; Median 2,4 Monate) [11].
- Weitere therapeutisch relevante molekulare Subgruppen sind Patienten mit
 - Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) für den Einsatz von Pembrolizumab oder Nivolumab +/- Ipilimumab. Pembrolizumab wurde im Juni 2020 durch die FDA für Patienten mit fortgeschrittenem, kolorektalem Karzinom und MSI für die Erstlinientherapie zugelassen [12].

- HER2-Positivität für den Einsatz von Trastuzumab/Lapatinib oder Trastuzumab/Pertuzumab [13, 14]
- *NTRK*-Genfusionen für den Einsatz von Larotrectinib [14, 15]
- *BRAF*^{V600} Mutationen, siehe unten.

Für alle Phasen der medikamentösen Tumortherapie gilt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen regelmäßig, d. h. bei jedem Therapiezyklus, durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboranalysen überwacht werden sollte. Das Ansprechen auf die Medikamentöse Tumortherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

BRAF Mutationen werden bei etwa 10% der Patienten mit kolorektalem Karzinom nachgewiesen, die Raten schwanken in den untersuchten Kollektiven zwischen 5 und 21%. Regelhaft liegt eine *BRAF*^{V600} Mutation vor, *BRAF*- und *KRAS*-Mutationen schließen sich gegenseitig aus. Bei Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom und *BRAF*-Mutation sind die Ansprechraten der Chemotherapie niedrig.

Die Ergebnisse der Therapie mit gezielten *BRAF*-Inhibitoren (Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenib) waren bisher enttäuschend [16]. Im Unterschied zu anderen Malignomen mit *BRAF*-Mutationen liegen die Remissionsraten unter 10%. Auch die Kombination mit MEK-Inhibitoren führte nicht zu einer nachhaltigen Steigerung der Wirksamkeit. Als wesentliche Ursache der geringen Wirksamkeit von *BRAF*-Inhibitoren wurde eine rasche, kompensatorische Feedback-Aktivierung des EGFR-Signalübertragungswegs in der Tumorzelle identifiziert. Das hat zum Konzept der Kombination von *BRAF*-Inhibitoren mit Anti-EGFR-Antikörpern geführt [17].

Daten zur Kombination von *BRAF*-Inhibitoren mit EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit *BRAF*-Inhibitoren in Kombination mit Anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit *BRAF*^{V600} mutiertem, metastasiertem kolorektalem Karzinom

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

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

Die Daten zu Encorafenib in Kombination mit Cetuximab führten im April 2020 zur Zulassung durch die FDA, im Mai 2020 zur Zulassung für die EU.

4. Dossier und Bewertung von Encorafenib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Patienten-individuelle Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und dabei die folgenden Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika und der Angiogenese-Inhibitor als Mono- oder Kombinationstherapie berücksichtigt:

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

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die dreiarmlige, internationale, multizentrische, randomisierte Studie BEACON. Die Arme beinhalteten:

- | | | |
|----------------|--|---------|
| 1. Kontrollarm | Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab, | n = 221 |
| 2. Doublet | Encorafenib + Cetuximab, | n = 220 |
| 3. Triplet | Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab, | n = 219 |

Der dritte Studienarm ist nicht Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Aktueller Datenschnitt war der 15. August 2019.

4.3. Endpunkte

4.3.1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Vortherapie. Die Gesamtüberlebenszeit im Encorafenib/Cetuximab-Arm war einer der sekundären Endpunkte von BEACON.

In BEACON führen sowohl das Triplet (Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab) als auch das Doublet (Encorafenib/Cetuximab) führen gegen dem Kontrollarm zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dabei zeigt sich der Vorteil für Encorafenib/Cetuximab sowohl im Median (3,9 Monate; HR 0,61) als auch in der Überlebensrate nach 18 Monaten.

4.3.2. Morbidität

4.3.2.1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate

Encorafenib/Cetuximab führt gegen dem Kontrollarm zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um mehr als das Doppelte (2,8 Monate; HR 0,44).

Die Remissionsrate liegt in der Kontrolle nur bei 2%, unter Encorafenib/Cetuximab bei 20%.

4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Lebensqualität und Parameter des Patient-Reported Outcome wurden in BEACON mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D VAS und PGIC (Patient Global Impression of Change),

Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Encorafenib/Cetuximab in der Zeit bis zur Verschlechterung sowohl in den verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-C30 als auch im EQ-5D VAS.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag mit **50** vs **61**% unter Encorafenib/Cetuximab etwas niedriger als im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Encorafenib/Cetuximab waren Übelkeit (34%), Diarrhoe (33%), Fatigue (30%), Akne (29%), Appetitverlust (27%), abdominale Schmerzen (23%), Erbrechen (21%), Anstieg von Kreatinin (50%) und Abfall des Hämoglobins (32%). Kein schweres unerwünschtes Ereignis trat bei $\geq 5\%$ der Patienten auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Die Bewertung des IQWiG fokussiert auf formale Aspekte der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine umfassende inhaltliche Diskussion über die Daten und die Zulassung von Anti-EGFR-Antikörpern fehlt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Encorafenib/Cetuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [19, 20].

ESMO-MCBS v1.1 Encorafenib/Cetuximab beim kolorektalen Karzinom 4

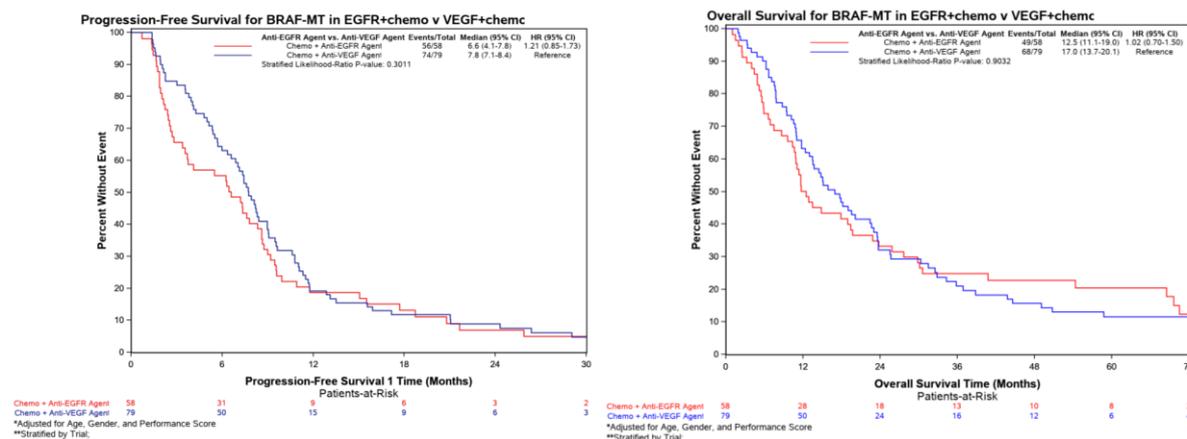
6. Ausmaß des Zusatznutzens

Der Einsatz von BRAF-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und *BRAF*-Mutation ist eine logische Konsequenz der Erfolgsgeschichte dieser neuen Arzneimittel beim Melanom und anderen *BRAF*-mutierten Neoplasien – und sie war eine Enttäuschung, fast ebenso wie beim NSCLC. Die darauf durchgeführten, präklinischen Tests zeigen unter BRAF-Inhibition beim kolorektalen Karzinom eine rasche und kompensatorische Aktivierung der EGFR-Signalübertragungswegs. Daraus entwickelte sich das Konzept der kombinierten BRAF- und EGFR-Inhibition. Die erste, positive Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens des Triplets Cetuximab/Irinotecan/Vemurafenib versus Cetuximab/Irinotecan [11].

BEACON bestätigt dieses Ergebnis mit Einsatz von Encorafenib als BRAF-Inhibitor. BEACON geht aber einen wichtigen Schritt weiter. Es zeigt, dass Irinotecan in dieser Kombination nicht erforderlich ist. Gleichzeitig zeigt BEACON allerdings auch, dass die beim Melanom erfolgreiche Kombination von BRAF- und MEK-Inhibition beim kolorektalen Karzinom nicht zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses führt.

Die kritische Frage im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die Wertigkeit des Kontrollarms. Cetuximab ist bei Patienten mit *RAS* Wildtyp und bei *BRAF* mutierten Tumoren zugelassen und wird in der klinischen Praxis eingesetzt. Bisher wurde weder die Wirksamkeit noch die Unwirksamkeit von Cetuximab bei *BRAF*^{V600E} wissenschaftlich belegt. Beiliegend zeigen wir die aktuelle Analyse der Wirksamkeit von Chemotherapie + EGFR-Antikörpern vs Chemotherapie + VEGF-Antikörpern in der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms auf der Basis von zwei randomisierten Studien mit 1.907 Patienten, bei denen molekulargenetische Analysen von KRAS und/oder BRAF durchgeführt wurden [21]. Sie zeigen keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien und im Gesamtüberleben.

Abbildung 1: Vergleich der Wirksamkeit von Anti-EGFR- und Anti-VEGF-Antikörpern in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit $BRAF^{V600E}$ mutiertem, metastasiertem kolorektalem Karzinom [21]



Insgesamt zeigen $BRAF^{V600E}$ mutierte mKRK eine schlechte Prognose und ein schlechtes Ansprechen auf Standardtherapien. Die niedrige Remissionsrate und das kurze progressionsfreie Überleben im Kontrollarm von BEACON bestätigen diese Daten.

Nach unserer Einschätzung führt der Kontrollarm aus Irinotecan/Cetuximab bzw. von FOLFIRI/Cetuximab nicht zur Verfälschung des Ergebnisses. Er stellt eher eine Über- als eine Untertherapie dar.

Mit der Kombination Encorafenib/Cetuximab steht jetzt eine wirksame, neue Therapieform für die prognostisch ungünstige Gruppe der Patienten mit $BRAF$ -mutiertem, kolorektalem Karzinom.

7. Literatur

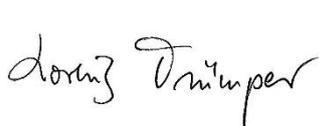
1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe, Berlin 2019. www.gekid.de
2. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
3. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status Oktober 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al.: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 27:1386-1422, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)
5. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B et al.: The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 6:e194489, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2019.4489](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4489)
6. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al.: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 30:3499-3506, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.8201](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201)
7. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al.: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-

- blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:499-508, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70273-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70273-1)
8. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
 9. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372:1909-1919, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325)
 10. Xu J, Kim TW, Shen L et al.: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 36:350-358, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245)
 11. Kopeth S, McDonough SL, Morris VK et al.: Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in *BRAF*-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol* 35, Issue 4 suppl, 2017. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.520
 12. Andre F, Shiu KK, Kim TW et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO 2020, Abstract LBA4. <https://meetinglibrary.asco.org/record/186928/abstract>
 13. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
 14. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
 15. De Cuyper A, van den Eynde M, Machiels JP: HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 19:65-72, 2020. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.02.007](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.007)
 16. Ducreux M, Chamseddine A, Lauent-Puig P et al.: Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol* 11:1758835919856494, 2019. DOI: [10.1177/1758835919856494](https://doi.org/10.1177/1758835919856494)
 17. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM et al.: Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 31:1313-1320, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2779](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2779)
 18. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075)
 19. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 20. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 21. Karapetis CS, Liu H, Sorich M et al.: Impact of molecular markers status on treatment effects comparing EGFR and VEGF monoclonal antibodies (mAbs) in untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled individual patient data (IPD) analysis of randomized trials from the ARCAD database. ESMO 2020, 434P. <https://virtualcongress2020.esmo.org/Program/esmo/esmo2020/en-GB?day=2020-09-21>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Susanne Hegewisch-Becker (Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf, Hamburg), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) PD Dr. Christian Pox (Medizinische Klinik, St. Joseph-Stift Bremen), Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick (Ruhruniversität, St. Josef-Hospital, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Bochum) und Prof. Dr. Sebastian Stintzing (Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Mitte, Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

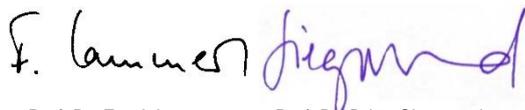


Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. Frank Lammert
Präsident

Prof. Dr. Britta Siegmund
Vorstand Leitlinien und
Stellungnahmen

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick
Vorsitzende