

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO BRAF V600E MUTADO

1. RESUMEN

- El tratamiento con la combinación de encorafenib y cetuximab se recomienda en el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E de BRAF tras progresión a terapia previa.
- La combinación de encorafenib y cetuximab está recomendada como tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E de BRAF tras progresión a terapia previa con categoría 2A por la NCCN (1), sin estar incluida hasta la fecha en las últimas actualizaciones en las guías de recomendación de ESMO y SEOM, anteriores a la evidencia que justifica la indicación (2,3).
- Actualmente cuenta con indicación aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E tras tratamiento previo, así como con la opinión favorable del CHMP de la EMA desde el 30 de Abril de 2020 y la posterior aprobación de la Comisión Europea desde el 3 de Junio de 2020 para pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E que hayan recibido tratamiento previo.
- El cáncer colorrectal avanzado con mutación V600E de BRAF supone aproximadamente el 10% del cáncer colorrectal metastásico. La mutación V600E de BRAF se considera un factor pronóstico negativo en el cáncer colorrectal metastásico, implicando una supervivencia inferior a la media. Tras el fracaso de la primera línea de tratamiento, la expectativa de vida se sitúa entorno a los 4 y 6 meses. Los resultados del estudio BEACON CRC de la terapia de combinación de encorafenib y cetuximab en esta población, comparados frente a otras opciones de tratamiento en segunda o tercera línea basadas en cetuximab e irinotecan, han demostrado incrementar la supervivencia de los pacientes así como la tasa de respuestas de la enfermedad con un más prolongado sostenimiento de la calidad de vida (4-6).

2. TÍTULO:

Informe SEOM de evaluación de la combinación de encorafenib y cetuximab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico BRAF V600E mutado.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 1 de Julio de 2020

4. FICHA TÉCNICA DE LOS FÁRMACOS

Encorafenib (anexo):

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181314002/FT_1181314002.pdf

Cetuximab (anexo):

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04281003/FT_04281003.pdf

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico (7).

Escala ESMO (v 1.1) aplicada:

- Escala 2a para terapias sin intención curativa con objetivo principal de supervivencia global.
- Expectativa de supervivencia global con el tratamiento estándar \leq 12 meses.

Resultados estudio BEACON (4-6):

- HR 0.61 (IC 95%, 0.48 – 0.77).
- Supervivencia media del tratamiento estándar de 5.9 meses, frente a 9.3 meses del tratamiento con encorafenib y cetuximab.
- Prolongación del tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida.

Aplicación de escala ESMO:

- Grado 4 (HR \leq 0.65 y beneficio \geq 3 meses) + incremento de un nivel por beneficio en calidad de vida.
- Magnitud final ajustada de grado de beneficio clínico: 4 + 1: 5

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

El estudio BEACON CRC, ensayo clínico aleatorizado, fase III, aleatorizó a 665 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, y en progresión a una o dos líneas de tratamiento previo, a una de estas tres opciones de tratamiento (1:1:1): encorafenib (inhibidor de BRAF), binimentinib (inhibidor de MEK) y cetuximab (anticuerpo monoclonal antiEGFR) (tripleto); encorafenib y cetuximab (doblete); o a la elección del investigador, irinotecan y cetuximab o FOLFIRI y cetuximab (control). Los objetivos principales del estudio fueron la supervivencia global y la tasa de respuestas del tripleto comparado al grupo control. Los objetivos secundarios incluían la comparación de la supervivencia global del doblete frente a la del grupo control, así como la comparación de la supervivencia libre de progresión, la duración de la respuesta, y la seguridad entre todos los grupos (4).

Los resultados del análisis más actualizado demuestran el cumplimiento del objetivo principal de supervivencia global con un incremento de la mediana de supervivencia del tripleto frente al grupo control [9.3 vs 5.9 meses; HR 0.60 (IC 95%, 0.47 – 0.75)], del objetivo principal de tasa de respuestas (27% con el tripleto, 20% con el doblete, 2% con el control) y del objetivo secundario con un incremento de supervivencia global del doblete

frente al grupo control [9.3 vs 5.9 meses; HR 0.61 (IC 95%, 0.48 – 0.77)]. Los resultados muestran una eficacia similar del triplete frente al doblete. El beneficio en términos de supervivencia, tanto para el triplete como para el doblete frente al control, es consistente en todos los subgrupos analizados. Los efectos adversos grado 3 o superior acontecieron en el 58% de los pacientes con triplete, en el 50% de los pacientes con doblete, y en el 61% del grupo control (4,6). El análisis de calidad de vida posteriormente comunicado demuestra una prolongación del tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida superior para los brazos experimentales frente al brazo control, sin encontrarse diferencias entre el triplete y el doblete (5).

El estudio BEACON CRC, en su publicación de 2019 en *The New England Journal of Medicine*, no incluye los criterios de inclusión y exclusión, si bien se hace referencia al protocolo accesible para su consulta. Del mismo modo otros aspectos relevantes del protocolo no están explicitados en la publicación y obligan a la lectura del protocolo, algo inusual para este tipo de publicaciones. El brazo control seleccionado para el estudio es difícil de justificar, considerando la dudosa eficacia de cetuximab en cáncer colorrectal avanzado BRAF mutado (8,9), y no consta que proporción de pacientes del brazo control recibe cada una de las opciones propuestas. Dado que el objetivo del estudio es la supervivencia global, y ésta depende de los tratamientos previos y posteriores al del estudio, debiera de haberse incluido información detallada sobre el tratamiento adyuvante, tiempo de evolución de la enfermedad metastásica y tratamiento para la enfermedad avanzada previo a la entrada de los pacientes en el estudio. Aproximadamente el 25% de los pacientes aleatorizados al brazo control frente al triplete sólo habían recibido una línea previa de tratamiento incluyendo irinotecan; por otra parte no era mandatorio el tratamiento previo para enfermedad metastásica con oxaliplatino anteriormente a la entrada en estudio; por último las guías SEOM, ESMO y NCCN no recomiendan el tratamiento con antiEGFR en cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E (5-7); circunstancias que hacen poco recomendable y justificable la selección de las opciones de tratamiento del brazo control. Pese a ser un esquema carente de quimioterapia, la incidencia de efectos adversos grado 3 o superior del grupo de pacientes aleatorizados a doblete es del 50%, inferior al 61% de brazo control, si bien ésta debe considerarse relevante en el contexto de terapias dirigidas. Finalmente debemos reflexionar sobre si, pese a alcanzar el beneficio estadísticamente significativo, el resultado alcanzado mediante el uso de una doble o triple terapia dirigida tras la selección molecular de los pacientes, enfrentada a un tratamiento no dirigido subóptimo, es satisfactorio.

Los resultados del estudio BEACON CRC, en conclusión, permiten seguir avanzando en el tratamiento de precisión mediante la selección molecular en el cáncer colorrectal metastásico, situando al tratamiento con la combinación de encorafenib y cetuximab como una terapia estándar en cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E tras progresión a tratamiento previo.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Los resultados de calidad de vida del estudio BEACON CRC, no incluidos en la publicación inicial en *The New England Journal of Medicine* en 2019 (4), fueron presentados en congreso virtual de ASCO en Junio 2020 (5). El análisis de calidad de vida del estudio se basa en la realización de evaluaciones (EORT-QLQ-C30, FACT-C, PGIC, EQ-5D-5L) en el momento basal, durante el tratamiento y al final del tratamiento. El

tiempo hasta el deterioro en la calidad de vida medido por la escala EORTC QLQ-C3 fue de 4.96, 4.60 y 2.20 meses en los grupos de triplete, doblete y control, respectivamente [HR 0.55 (0.43-0.70), HR 0.54 (0.43-0.69), frente al grupo control]; en la escala FACT-C fue de 5.65, 5.36 y 2 meses en los grupos de triplete, doblete y control, respectivamente [HR 0.48 (0.38-0.62), HR 0.46 (0.36-0.59), frente al grupo control]; y en la escala visual EQ-5D-5L fue de 5.59, 5.36 y 2.37 meses en los grupos de triplete, doblete y control, respectivamente [HR 0.49 (0.38-0.63), HR 0.49 (0.39-0.63), frente al grupo control]; sin demostrarse diferencias en las diferentes escalas entre el grupo del triplete y el del doblete. La percepción de los cambios en la sintomatología medida según PGIC fue favorable para la mayoría de los pacientes en los grupos de tratamiento con el triplete y el doblete (5).

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

No aplica.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

La selección de los pacientes candidatos a la combinación de tratamiento con encorafenib y cetuximab precisa de la determinación del estado mutacional de BRAF. Concretamente, debe existir la mutación V600E en el codón BRAF 600.

Actualmente existen en el mercado diferentes herramientas comerciales que permiten el estudio de las mutaciones del gen BRAF y que se vienen utilizando con carácter pronóstico y predictivo en el estudio molecular del cáncer colorrectal así como de otros tumores. No obstante la determinación del estado mutacional de BRAF es facilitada mayoritariamente por la industria farmacéutica ante la disponibilidad de indicación aprobada para drogas implicadas en esta vía de señalización, por lo que sería deseable que también en este caso se considerara esta circunstancia si no fuera convenientemente dotada por el sistema sanitario correspondiente.

Por otra parte, teniendo en cuenta la aprobación actual por la FDA, en la que se concreta que la determinación de la mutación de BRAF V600E debe ser detectada mediante un test autorizado por dicha agencia, es deseable que este tipo de requerimiento, enmarcado en las agencias reguladoras que aplican, sea establecido en nuestro ámbito.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

El escenario de aplicación de los resultados del estudio BEACON CRC es el del cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E que ha progresado a una o dos líneas de tratamiento previo, sin estar explicitada la composición de los tratamientos anteriores. Considerando el peor pronóstico de esta población de pacientes y el carácter dirigido de la terapia combinada de encorafenib y cetuximab parece razonable recomendar su uso en la segunda línea de tratamiento, siendo esta la población de pacientes más representada en el estudio BEACON CRC (65%), tratando de asegurar el acceso de manera más temprana al beneficio aportado en términos de supervivencia por el uso de la combinación de encorafenib y cetuximab (4).

En el análisis de supervivencia global comparando el doblete de encorafenib y cetuximab frente al brazo control realizado por subgrupos no se demuestra o sugiere una ausencia de beneficio en ninguno de los subgrupos analizados, por lo que no se recomienda restringir el uso de este tratamiento más allá de su indicación y en base a los criterios de inclusión en el estudio BEACON CRC (4,6).

La primera línea de tratamiento a considerar en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E, por lo tanto, sería un doblete o triplete de quimioterapia asociado o no a bevacizumab, posteriormente se plantearía el tratamiento de combinación de encorafenib y cetuximab, y en líneas posteriores se consideraría el uso del doblete restante de quimioterapia (en caso de no uso de triplete en primera línea), regorafenib y TAS 102 Esta estrategia supondría un cambio de práctica clínica en la segunda línea en el supuesto de uso de doblete de quimioterapia en primera línea, puesto que implicaría el abandono del uso del doblete alternativo de quimioterapia para la segunda línea (asociado o no a terapia antiangiogénica) y la adopción del doblete de encorafenib y cetuximab en su lugar (1-3).

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA y EMA.

El 8 de Abril de 2020 la FDA aprobó el uso de encorafenib en combinación con cetuximab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con mutación de BRAF V600E, detectada mediante un test autorizado por la FDA, tras tratamiento previo.

El 1 de Mayo de 2020 la combinación de encorafenib y cetuximab recibió la opinión favorable del CHMP de la EMA para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E que hayan recibido tratamiento previo. El 3 de Junio de 2020 la combinación e indicación fue aprobada por la Comisión Europea.

b. Guías de práctica clínica internacionales

La guía NCCN en su versión actual 4.2020 del 15 de Junio de 2020 la combinación de encorafenib y cetuximab se considera una alternativa de tratamiento con grado de recomendación 2A para el cáncer colorrectal metastásico BRAF V600E mutado tras una línea de tratamiento previo con doblete o triplete de quimioterapia, destacándose que la evidencia para esta recomendación se justifica en resultados de un estudio fase 3 con mayor eficacia de esta terapia dirigida frente a FOLFIRI (1).

La guía ESMO en su última actualización no incluye la opción de tratamiento con la combinación de encorafenib y cetuximab, al no haber estado disponibles los resultados que la avalan en el momento de su redacción (2).

c. Guía SEOM más reciente

La guía SEOM en su última actualización no incluye la opción de tratamiento con la combinación de encorafenib y cetuximab, al no haber estado disponibles los resultados que la avalan en el momento de su redacción (3).

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

Considerado el peor pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E, y el posible menor acceso a líneas sucesivas de tratamiento (9), es recomendable que los pacientes que cumplan los criterios de selección del estudio BEACON CRC puedan acceder a la oportunidad de recibir el tratamiento de combinación con encorafenib y cetuximab en segunda línea.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

La terapia de combinación con encorafenib y cetuximab en cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E tras tratamiento previo ha demostrado beneficio en supervivencia global y tasa de respuestas frente a cetuximab asociado a irinotecan o FOLFIRI. Si bien este beneficio se asocia a una prolongación en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, implica de la incidencia de efectos adversos en el 98% de los pacientes, siendo el 50% de éstos grado 3 o superior. El tratamiento con encorafenib y cetuximab, comparativamente con el brazo control, se asoció a una menor incidencia de diarrea, estomatitis, y alteración en los valores de transaminasas; mientras que se asoció a un incremento en la incidencia de artromialgias, cefalea, así como una alteración leve de cifras de creatinina y hemoglobina (4-6).

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

En el análisis de supervivencia global comparando el doblete de encorafenib y cetuximab frente al brazo control realizado por subgrupos no se demuestra o sugiere una ausencia de beneficio en ninguno de los subgrupos analizados, por lo que no se recomienda restringir el uso de este tratamiento más allá de su indicación y en base a los criterios de inclusión en el estudio BEACON CRC (6).

Nuevamente incidir en que, considerado el peor pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E, y el posible menor acceso a líneas sucesivas de tratamiento (9), es recomendable que los pacientes que cumplan los criterios de selección del estudio BEACON CRC puedan acceder a la oportunidad de recibir el tratamiento de combinación con encorafenib y cetuximab en segunda línea.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

El tratamiento en combinación de encorafenib y cetuximab se enmarca en la denominada medicina de precisión, al restringir su indicación a un grupo concreto de pacientes con cáncer colorrectal metastásico mediante la selección molecular del tumor primario. Si bien el carácter pronóstico y el potencial papel como diana terapéutica de la mutación V600E

de BRAF se habían descrito con anterioridad (9), no ha sido hasta disponer de estos resultados de eficacia y seguridad de la combinación de encorafenib y cetuximab en el estudio BEACON CRC cuando se ha hecho realidad el tratamiento diferenciado para este subgrupo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

- b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Dado que encorafenib es una medicación de administración vía oral, la necesidad de visitas a hospital de día se restringe a la necesaria administración semanal intravenosa de cetuximab.

El uso de fármacos de administración vía oral obliga a una vigilancia añadida para asegurar el cumplimiento y la toma adecuada de la medicación.

El perfil de toxicidad de la combinación de encorafenib y cetuximab descrito en el estudio BEACON CRC no sugiere un impacto diferencial negativo respecto a las alternativas previas de tratamiento en este contexto, mientras que demuestra una prolongación en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida frente al brazo control del estudio.

- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

La combinación de encorafenib y cetuximab no precisa del uso extraordinario de recursos hospitalarios derivados de hospitalización, dado que su administración puede realizarse en régimen ambulatorio.

Este esquema de tratamiento comprende la administración vía oral diaria de encorafenib, y la administración semanal intravenosa de cetuximab en hospital de día en infusión de 60 mins. (120 mins. en la primera infusión) y precedida por la administración de un antihistaminínico y un corticoesteroide al menos una hora antes.

- d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Partiendo de una incidencia anual de 44937 pacientes con cáncer colorrectal en 2019 (10), con una estimación del desarrollo de enfermedad metastásica en 22468 pacientes (50%) (3), de los cuales 2246 (10%) presentarían tumores con mutación BRAF V600E (9), un 60% aproximadamente serían candidatos a tratamiento de segunda línea (11), lo que resultaría en un máximo de 1348 pacientes potenciales candidatos para el tratamiento con la combinación de encorafenib y cetuximab. Esta estimación estaría limitada por el reconocido peor pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E, que implicaría un menor acceso a las sucesivas líneas de tratamiento, así como por la necesaria selección en base a los criterios de inclusión de los pacientes incluidos en el estudio BEACON CRC.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Dado que diseño del estudio BEACON CRC puede considerarse como subóptimo, tal y como se ha comentado con anterioridad, sería deseable disponer de estudios

comparativos que avalaran la superioridad de la combinación de encorafenib y cetuximab en la segunda línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E frente a regímenes de tratamiento convencionales en segunda línea: sin terapia antiEGFR asociada a quimioterapia, con esquemas de quimioterapia alternativos a la primera línea, y con la posibilidad de uso de tratamiento antiangiogénico.

Por otra parte es conveniente evaluar en circunstancias de práctica clínica real los resultados de eficacia y seguridad de la combinación de encorafenib y cetuximab en el mismo escenario de enfermedad que el estudiado en el estudio BEACON CRC con el fin de confirmar la efectividad de la estrategia.

El desarrollo lógico de la estrategia de tratamiento dirigido mediante la selección molecular para el cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E pasa por su evaluación en líneas anteriores de tratamiento. Actualmente se encuentra en curso el ensayo clínico ANCHOR CRC (NCT03693170), fase II de un solo brazo en el que se estudia la combinación de encorafenib, binimetinib, y cetuximab en la primera línea del cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E. No obstante, el carácter no comparativo del ensayo clínico y la ausencia de beneficio diferenciado del triplete frente al doblete de terapias dirigidas en el estudio BEACON CRC ponen en entredicho el diseño actual y trascendencia de este estudio.

Finalmente, pese a que los resultados del estudio BEACON CRC suponen un avance en el ámbito de la medicina de precisión del cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E, no debiéramos complacernos en ellos al reconocer la insatisfacción que supone que una terapia dirigida combinada no beneficie de forma más sostenida y a una mayor proporción de los pacientes que se consideran candidatos a ella.

6. CONCLUSIONES

El tratamiento con la combinación de encorafenib y cetuximab se recomienda en el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E de BRAF tras progresión a terapia previa. Esta recomendación se fundamenta en los resultados del estudio aleatorizado, fase III, BEACON CRC, que demuestran que la terapia de combinación de encorafenib y cetuximab en esta población, comparados frente a otras opciones de tratamiento en segunda o tercera línea basadas en cetuximab e irinotecan, incrementan la supervivencia de los pacientes y la tasa de respuestas de la enfermedad con un más prolongado sostenimiento de la calidad de vida (4-6)

Los resultados del estudio BEACON CRC alcanzan la puntuación máxima en la escala ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico, escala 2a para terapias sin intención curativa con objetivo principal de supervivencia global (7).

La combinación de encorafenib y cetuximab cuenta con la opinión favorable del CHMP de la EMA desde el 30 de Abril de 2020, y con la aprobación de la Comisión Europea desde el 3 de Junio de 2020 para su indicación en el cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E tras tratamiento previo, sin estar incluida hasta la fecha en las últimas actualizaciones en las guías de recomendación de ESMO y SEOM, anteriores a la evidencia que justifica la indicación; mientras que también dispone de indicación aprobada por la FDA, y está recomendada como tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E de BRAF tras progresión a terapia previa con categoría 2A por la NCCN (1-3).

7. RECOMENDACIONES FINALES

El tratamiento con la combinación de encorafenib y cetuximab se recomienda en el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E de BRAF tras progresión a terapia previa.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. nccn.org
2. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with advanced colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO, and TOS. *Ann Oncol* 2018; 29: 44-70.
3. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 46-54.
4. Kopetz S, Grothey A, Yaeger E, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2019; 381: 1632 – 1643.
5. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality of life results from a randomized, 3-Arm, phase 3 study vs. the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (4 suppl.): 8
6. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (suppl; abstr. 4001)
7. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28 (10): 2340-2366.
8. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutation in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51 (5): 587-594.
9. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol* 2017; 28 (11): 2648-2657.
10. Las cifras del cáncer en España 2019. www.seom.org.
11. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl cancer Inst* 2014; 106 (2): djt371.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Asesoría científica: Amgen, Bayer, BMS, Ipsen, Lilly, Merck, Roche, Servier.
Asistencia a congresos: Amgen, Ipsen, Merck, Novartis.
Participación como ponente: Amgen, Ipsen, Lilly, Novartis, Servier.
Colaboración para investigación: BMS, Lilly.

10. ANEXOS

Ficha técnica de encorafenib

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181314002/FT_1181314002.pdf

Ficha técnica de cetuximab

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04281003/FT_04281003.pdf