

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: (Binimetinib (D-1113) und Encorafenib (D-1114) -  
Spiegeldossiers)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Februar 2025  
von 15:56 Uhr bis 16:19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH**:

Herr Dr. Neckermann

Herr Dr. Beringer

Frau Dr. Vannier

Frau Dietrich

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Traut

Frau Glas

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Herr Togan

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:56 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum nächsten Teil der Anhörungen. Wir sind jetzt bei den Spiegeldossiers Encorafenib und Binimetinib, hier NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie.

Basis der Bewertung dieses neuen Anwendungsgebietes ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember des vergangenen Jahres. Stellungnahmen haben wir zum einen von Pierre Fabre Pharma GmbH, Amgen GmbH, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller und dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pierre Fabre Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Neckermann, Herr Beringer, Frau Dr. Vannier und Frau Dietrich, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für Amgen Frau Traut und Frau Glas, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Togan sowie für den vfa Herr Bussiliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, und dann machen wir wieder unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer möchte das tun? – Herr Dr. Neckermann, bitte.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Wir sitzen hier in Freiburg zusammen in einem Raum, und ich möchte gerne meinen Kolleginnen und meinem Kollegen die Möglichkeit geben, sich selbst vorzustellen. Ist das für Sie in Ordnung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Frau Dietrich (Pierre Fabre):** Ich beginne einmal. Guten Tag, mein Name ist Cassidy Dietrich, ich bin Market Access Manager und war zuständig für die Dossiererstellung.

**Frau Dr. Vannier (Pierre Fabre):** Ich schließe mich gerne an. Mein Name ist Corinne Vannier, ich bin Senior Medical Advisorin und habe die Dossiererstellung medizinisch begleitet.

**Herr Dr. Beringer (Pierre Fabre):** Von meiner Seite auch ein herzliches Hallo. Mein Name ist Andreas Beringer, ich bin Arzt und Bereichsleiter für die medizinische Onkologie für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Mein Name ist Kai Neckermann, ich leite die Market Access Abteilung von Pierre Fabre in der DACH-Region. Wie Sie, Herr Professor Hecken, bereits erwähnt haben, geht es heute um die zielgerichtete Kombinationstherapie aus Encorafenib und Binimetinib, die im August 2024 zur Behandlung von BRAF V600E-mutierten Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen wurde. In meiner Einführung werde ich kurz auf die verschiedenen Therapieoptionen eingehen, um schließlich die Daten der Zulassungsstudie in den Kontext der bisherigen Behandlungsoptionen zu stellen.

Historisch haben BRAF-mutierte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom eine schlechte Prognose. Die Ansprechrate herkömmlicher Chemotherapien ist gering und zudem mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Auch die Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei dieser Patientengruppe sind methodisch

limitiert. Zielgerichtete Therapien mit BRAF- und MEK-Inhibitoren hemmen synergistisch den MAP-Kinase-Signalweg, der bei Tumoren mit einer BRAF-Mutation aktiviert ist.

Zu diesen BRAF-MEK-Inhibitoren gehört auch die Kombination aus Dabrafenib/Trametinib, die in einer einarmigen Phase-II-Studie im indirekten Vergleich eine bessere Wirksamkeit als Therapieoptionen mit anderen Wirkmechanismen zeigte. Beim Gesamtüberleben wurden in der Erstlinien- und Folgetherapie zwischen 17 und 18 Monaten erreicht, allerdings ist die Kombination Dabrafenib/Trametinib in der Studie auch mit hohen Pyrexie-Raten assoziiert, was die Behandlung durch Dosisanpassungen oder Krankenhausaufenthalte erschwert.

Der Bedarf an weiteren wirksamen und besser verträglichen Optionen ist daher unbestritten. Die klinischen Daten für Encorafenib und Binimetinib zeigen bei BRAF-V600E-mutierten Lungenkarzinomen patientenrelevante Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten. In der Zulassungsstudie, der sogenannten PHAROS-Studie, wurden ausschließlich Patienten im Stadium IV eingeschlossen. Trotzdem konnte hier nach einer unabhängigen radiologischen Bewertung in der Erstlinie eine Gesamtansprechrate von fast 75 Prozent beobachtet werden, ein im Rahmen einer klinischen Studie für diese Patientenpopulation bisher nie erreichter Wert.

Darüber hinaus lag die mediane Ansprechdauer bei 40 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben war nach einer Beobachtungszeit von 33 Monaten im neuesten Datenschnitt noch nicht erreicht. Beim Einsatz von Encorafenib und Binimetinib in den Folgelinien lag das mediane Gesamtüberleben bei fast 23 Monaten.

Die Daten überzeugen nicht nur in Bezug auf die Wirksamkeit, sondern auch das Sicherheitsprofil unterscheidet sich von bisherigen zielgerichteten Therapieoptionen. Die Pyrexie-Raten von Grad 1 und 2 traten bei Encorafenib/Binimetinib mit 22,4 Prozent in deutlich geringerem Ausmaß auf. Schwere Fieberepisoden von Grad 3 und 4 konnten bei keinem einzigen Patienten beobachtet werden.

Dieser Unterschied spiegelt sich auch schon in den Leitlinien der ESMO wider. Aufgrund des Sicherheitsprofils stufte die Organisation zuletzt den Magnitude of Clinical Benefit Scale für Encorafenib/Binimetinib um einen Punkt höher ein als Dabrafenib/Trametinib. Encorafenib/Binimetinib erhielt daher drei von möglichen fünf Punkten, Dabrafenib/Trametinib nur zwei von fünf Punkten.

Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Uns ist bewusst, dass wir mit einer einarmigen Phase-II-Studie keinen quantifizierbaren Zusatznutzen einfordern können. Wir sind jedoch der festen Überzeugung, dass die Daten für Encorafenib und Binimetinib für BRAF-mutierte Patienten in der Gesamtschau aus Wirksamkeit und Verträglichkeit einen patientenrelevanten Vorteil bieten, aus dem sich zumindest ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten lässt.

Wir freuen uns auf die Diskussion und stehen für Fragen gerne zur Verfügung. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Neckermann. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben es gerade gehört, einarmige Studie, Daten zum direkten Vergleich fehlen. Gleichwohl, jetzt bezogen auf die Kliniker, haben Sie in Ihrer Stellungnahme dargestellt, dass Sie unter Binimetinib und Encorafenib sehr lange Gesamtüberlebenszeiten, deutliche Vorteile beim PFS und rasche hohe Remissionen sehen, insbesondere in der Erstlinie. Die Daten zum direkten Vergleich fehlen. Das Sicherheitsprofil können wir demzufolge nicht sauber gegen die alternativen Therapieoptionen abwägen. Aber die entscheidende Frage ist: Können Sie dennoch Aussagen dazu machen, wie sich derzeit der Stellenwert von Binimetinib und Encorafenib in der Versorgung abzeichnet? Ist es so, dass man davon sprechen kann, dass Dabrafenib und Trametinib überholt worden sind? Herr Neckermann sprach von zwei und drei in dieser ESMO-Skala. Wie beurteilen Sie das? Wer kann

dazu etwas sagen? Wer möchte etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Griesinger. Herrn Wörmann habe ich nicht auf dem Bildschirm.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der hat auch die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Der hat auch die Hand gehoben, aber ich kann einmal anfangen. Es ist für uns sehr schwer, das zu beurteilen, weil, wie gesagt, direkte Vergleiche nicht vorliegen. Wenn man die Datenlage bei den Studien anschaut, dann ist es so, wie gerade gesagt worden ist. Man hat den Eindruck, dass die Wirkungsweise etwas höher, das Überleben oder das PFS länger ist und numerisch der Anteil von Patienten, die eine patientenrelevante Toxizität haben – Pyrexie ist eine patientenrelevante Toxizität –, geringer ist.

Wir haben als NSCLC-Therapeuten nicht viel Erfahrung mit der Kombination, weil das bis jetzt nicht zugelassen war. Dadurch haben wir es noch nicht viel eingesetzt. Wenn man mit Melanom-Experten spricht, die das seit längerer Zeit zur Zulassung hatten, dann bestätigen die im Vergleich Dabrafenib und Trametinib versus Binimetinib und Encorafenib, dass die Verträglichkeit eine günstigere ist.

Was das Ansprechen angeht, muss man schauen. Die Daten von Trametinib und Dabrafenib sind etwas älter. Da war die Testung vielleicht noch nicht so gut. Da sind vielleicht auch BRAF-V600E-Patienten eingeschlossen worden, die vielleicht doch keine BRAF-V600E hatten. Die Methodik der Testung hat sich weiterentwickelt. Insofern ist das, glaube ich, schwer zu beurteilen. Insgesamt würde ich sagen, und wir haben die Daten multipel im Kollegenkreis diskutiert, glauben wir schon, dass es vermutlich etwas besser verträglich und etwas wirksamer ist als die althergebrachte Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib. Ich denke, das kann man fairerweise sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann und Herr Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine Ergänzung: Wir haben die meiste Erfahrung beim Melanom mit drei Kombinationen. Das begann mit Vemurafenib und Cobimetinib, dann kam Dabrafenib und Trametinib, und jetzt haben wir Encorafenib und Binimetinib. Wir haben insgesamt, glaube ich, acht Erkrankungen, bei denen wir das Präparat einsetzen. Das häufigste sind die Melanome. Wir wissen, dass es beim kolorektalen Karzinom, wo die häufig sind, keinen Unterschied macht. Wir haben eine Reihe von kleineren Entitäten, Haarzellenleukämie, Langerhanszell-Histiozytosen, biliäre Karzinome, bei denen diese Mutationen häufig auftreten können und auch eingesetzt werden.

Ich glaube, Frank Griesinger hat es korrekt ausgedrückt: mit aller Vorsicht. Es gibt keine randomisierten Studien. Wenn man sich die indirekten Vergleiche beim Melanom anschaut, dann scheint die Wirksamkeit etwa gleich zu sein. Wenn man hier eine Gruppe nimmt, sind 76 Prozent Ansprechraten phänomenal. Deshalb neigen viele von uns dazu, diese Präparate am Anfang einzusetzen, weil man nach vier Wochen weiß, ob jemand anspricht.

Das ist anders als nach Chemotherapien und etwas anderem. Entweder, sie sprechen an oder sie sprechen nicht mehr an. Das weiß man sehr schnell. Ich möchte behaupten, es gibt am Anfang keine Unterschiede, um zu sehen, wer anspricht oder nicht. Deshalb haben wir uns, glaube ich, vorsichtig ausgedrückt. Ja, es kann sein, dass es etwas besser verträglich ist, aber darin einen relevanten Vorteil für eine Empfehlung zu sehen, das haben wir uns auch in den Leitlinien, die wir mit „Onkopedia“ machen, nicht getraut. Wir haben eine Oder-Funktion eingesetzt. Man kann beides einsetzen. Das wäre im Moment mein Stand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO):** Ich will dem nicht viel hinzufügen, weil ich das genauso unterstütze. Ich will nur daran erinnern, dass eine Substanz, die gerade bei solchen oralen Therapien etwas toxischer ist, dazu führt, dass die Compliance schlechter wird und dass die Patienten abbrechen oder die Dosisdichte der Therapie zurückgeht. Dann haben wir hinterher ein schlechteres Ansprechen. À la longue muss man immer überlegen, was die Therapie ist,

die für den Patienten so gut verträglich ist, dass er hinterher seinen Benefit erzielen kann. Es kann sein, dass die Therapien in der Induktion, der Remission nicht so unterschiedlich sind, aber dass sie in der Praxis, wenn das viele Patienten abbrechen, Toxizitäten haben oder Dosisrücknahmen zustande kommen, die Behandlungserfolge schlechter werden. Das könnte hier auch der Fall sein. Aber es ist klar, es ist eine einarmige Studie. Wir können nur die beiden Studien vergleichen. Wir haben keine randomisierten Vergleiche. Ich will nur sagen, dass das manchmal eine Rolle spielen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Schmidt vom GKV-SV.

**Herr Schmidt:** Mich interessiert, wie die Versorgungssituation im Anwendungsgebiet aussieht. Was wird in der ersten und in der zweiten Linie oder in den Linien nach der ersten Linie gemacht? Was ist da der Standard?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann, wer möchte, wer bewegt sich? Herr Griesinger, Sie haben Sie als Erster bewegt.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Wir haben in „Onkopedia“, weil es keine prospektiv-randomisierten Studien gibt, zwischen Chemo plus Immuntherapie versus eine zielgerichtete Therapie eine Oder-Funktion gemacht. Ich würde sagen, die meisten geben mit großer Wahrscheinlichkeit den TKI am Anfang in einer metastasierten Situation, in der man viele Metastasen hat und definitiv keine OMT, also oligometastasierte Situation vorliegt. Es gibt aber Kollegen, die die Chemo plus Immuntherapie bei diesen Patienten einsetzen und vielleicht sogar präferieren, weil die BRAF-V600E-Mutation eine immunogene Mutation ist, ein wenig wie die KRAS-Mutation auch. Insofern ist es nicht ganz klar. Ich würde sagen, das Ansprechen ist schneller als mit Chemo plus Immuntherapie oder dem TKI. Wie gesagt, nach wenigen Tagen, spätestens nach vier Wochen, weiß man, ob ein Patient anspricht oder nicht, tendieren die meisten, glaube ich, zuerst zur Therapie mit der TKI-Kommunikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Schmidt, ist die Frage beantwortet?

**Herr Schmidt:** Ja, das ist im Grunde beantwortet. In der S3-Leitlinie habe ich gesehen, dass die BRAF-spezifischen Therapien für die Erstlinie mit einer Sollte-Empfehlung empfohlen werden, dass aber alternativ auch Chemo-Immuntherapien eingesetzt werden können. Allerdings geht aus der Empfehlung dort nicht klar hervor, ob man mit den Immun-Chemotherapien auch in der zweiten Linie fortsetzt. Es wird im Grunde nur darauf abgehoben, dass man Dabrafenib/Trametinib auf jeden Fall nach einer gescheiterten Erstlinie mit Immun-Chemotherapie applizieren würde, aber das Gegenteil habe ich nicht so klar herausgelesen. Aber Herr Griesinger meldet sich schon.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Herrn Griesinger und Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Wenn ich die Frage beantworten darf: Selbstverständlich, wenn der TKI versagt, würde man eine Chemo-Immuntherapie machen. Sollte das in der Leitlinie nicht klar genug ausgedrückt sein, dann wäre es, sobald wir ein Desideratum haben, dass wir das noch etwas genauer ausdrücken. Aber genauso machen wir es. Alternativ, klar, wer mit Chemo-Immuntherapie anfängt, bekommt natürlich in der Zweitlinie den TKI. Für den TKI spricht auch die Tatsache, dass die Ansprechrate in den meisten Studien in der Zweitlinientherapie etwas geringer ist als in der Erstlinientherapie. Das haben wir gerade für die Kombination gesehen. Insofern ist dem TKI, glaube ich, doch tendenziell der Vorzug zu geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das Hochelegante ist diese kurze Ansprechdauer. Wenn Sie einen hochsymptomatischen Patienten haben und dem diese Kombination geben, dann ist er nach vier Wochen, wenn er anspricht, fast symptomfrei. Das war das, was am Anfang als

Lazarus-Effekt beschrieben worden war. Das ist manchmal ein wenig übertrieben, aber eigentlich ist es wirklich phänomenal. Ich glaube, dass viele, die einen Patienten mit einer BRAF-Mutation haben, dankbar sind, wenn das geht, weil es nichts Schnelleres als diese Kombination gibt, um den Patienten in eine Remission zu bringen. Wenn das ein Patient ist, bei dem das nicht zutrifft, dann kann man Immuncheckpoint-Inhibitoren machen, weil die Nachhaltigkeit des Effektes auch da ist. Wenn man allein die jetzigen Daten dieser Studie, dieses Dossiers anschaut, dann ist der Unterschied fast 30 Prozent in den Remissionsraten. Die Ansprechrate liegt etwa um 30 Prozent höher, wenn man Erst- gegen Zweitlinientherapie macht. Es spricht viel dafür, es am Anfang einzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Schmidt, Frage beantwortet?

**Herr Schmidt:** Ja, super. Vielen Dank dafür. Darf ich noch eine Frage anschließen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Schmidt:** An den Unternehmer geht die Frage: Wir haben uns mit der Evidenzsituation hier im Anwendungsgebiet beschäftigt. Leider ist es so, dass es wenig direkt vergleichende Evidenz gibt. Sie haben in der PHAROS-Studie unter 100 Patienten. Allerdings habe ich mich trotzdem gefragt, ob es die Überlegung gab, hier vergleichende Evidenz gegen einen aktiven Komparator vorzulegen. Dabrafenib/Trametinib war schon 2017 zugelassen. Ich habe gesehen, Ihre Studie ist 2019 gestartet. Vielleicht die Frage an den Unternehmer: War es ein Thema für Sie, vielleicht direkt vergleichende Evidenz vorzulegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Frau Vannier, bitte.

**Frau Dr. Vannier (Pierre Fabre):** Vielen Dank für Ihre Frage. Ja, die Frage RCT: Wir haben hier eine Indikation mit einer sehr geringen Inzidenz, also das BRAF-V600E im NSCLC kommt sehr selten vor. Ich möchte das an einem Beispiel erläutern. Für die PHAROS-Studie wurden 159 Zentren geöffnet, die alle potenziell geeignet gewesen wären, Patienten einzubringen. In drei Jahren wurden in der Erstlinie 59 Patienten eingebracht. Wenn man das auf Zentrum und Jahr herunterbricht, sind das 0,124 Patienten pro Zentrum und Jahr. Ich denke, diese Zahl könnte Ihnen deutlich machen, wie schwer es ist, hier eine randomisierte Studie aufzusetzen, die eine ausreichende Patientenzahl abdeckt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Vannier. – Herr Schmidt.

**Herr Schmidt:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Keine. Ich gebe dem pU noch einmal die Möglichkeit, zusammenzufassen. Herr Dr. Neckermann, bitte.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den heutigen Austausch und die Diskussion zu den einzelnen Themen. Wir haben den Stellenwert von Encorafenib und Binimetinib im klinischen Alltag diskutiert, auch die Frage des Einsatzes in der Erstlinientherapie oder in Folgetherapien. Am Ende wurde die Frage des direkten Vergleichs diskutiert. Ich glaube, wir konnten gut darstellen, dass eine randomisierte Studie bei der geringen Anzahl von Patienten mit BRAF-V600E-Mutation zu lange dauern würde. Wenn auch bei dieser Konstellation kein direkter Vergleich möglich ist, möchte ich betonen, dass die internationalen Leitlinien den Stellenwert von Encorafenib und Binimetinib schon höher einschätzen als den anderer zielgerichteter Therapien. Wir sind deshalb der Auffassung, dass sich aus den Daten der heutigen Diskussion ein nicht quantifizierter Zusatznutzen ableiten lässt. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und schönen Abend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an unsere Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu würdigen haben, was heute hier besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:19 Uhr