

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Encorafenib (Braftovi®)*

Pierre Fabre Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 23.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib in der Indikation NSCLC.....	27

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erste Linie / Erstlinienbehandlung
2L+	Nach der ersten Linie / nach Erstlinienbehandlung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B
BRAF-V600-Mutation	Substitution von Valin in Codon 600 des BRAF-Gens
BRAF-V600E-Mutation	Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
DFS	Disease free survival (Krankheitsfreies Überleben)
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
ECOG (-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Classification of Diseases
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ICI	Immunecheckpoint-Inhibitor
IRR	Independent radiology review (Unabhängige radiologische Bewertung)
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-activated protein kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MEK	MAPK/ERK-Kinase

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
n. e.	Nicht erreicht
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective response rate (Objektive Ansprechrates)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD-L1	Programmed cell death protein ligand-1
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred term (Bevorzugte Bezeichnung)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Neuer Messplatz 5 D - 79108 Freiburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Médicament
<b>Anschrift:</b>	Les Cauquillous 81500 Lavar Frankreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Encorafenib</b>		
<b>Handelsname:</b>	<b>Braftovi®</b>		
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EC03</b>		
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>41275</b>		
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Braftovi® 50 mg Hartkapseln</b>	<b>28 St</b>	<b>14275924</b>
	<b>Braftovi® 50 mg Hartkapseln</b>	<b>112 St</b>	<b>14439656</b>
	<b>Braftovi® 75 mg Hartkapseln</b>	<b>42 St</b>	<b>14275930</b>
	<b>Braftovi® 75 mg Hartkapseln</b>	<b>168 St</b>	<b>14439662</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge</b>		
<b>Alpha-ID</b>	<b>I102593</b>	<b>Bösartige Neubildung einer Bronchiole</b>	
	<b>I102594</b>	<b>Bronchiogene bösartige Neubildung</b>	
	<b>I102595</b>	<b>Bösartige Neubildung eines Bronchus</b>	
	<b>I104492</b>	<b>Tracheobronchiale bösartige Neubildung</b>	
	<b>I104855</b>	<b>Subpleurale bösartige Neubildung</b>	
	<b>I104907</b>	<b>Pulmonale bösartige Neubildung</b>	
	<b>I105741</b>	<b>Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri</b>	
	<b>I105742</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis</b>	
	<b>I105743</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos</b>	
	<b>I105744</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis</b>	
	<b>I105745</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>I105746</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis</b>
<b>I105747</b>	<b>Bösartige Neubildung der Lunge</b>
<b>I106680</b>	<b>Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis</b>
<b>I109558</b>	<b>Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom</b>
<b>I110813</b>	<b>Plattenepithelkarzinom der Bronchien</b>
<b>I111139</b>	<b>Bronchuskarzinom</b>
<b>I111154</b>	<b>Karzinom des Lungenoberlappens</b>
<b>I111155</b>	<b>Karzinom des Oberlappenbronchus</b>
<b>I116362</b>	<b>Bronchialkarzinom des Hauptbronchus</b>
<b>I116363</b>	<b>Bronchialkarzinom des Mittellappens</b>
<b>I116392</b>	<b>Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom</b>
<b>I116421</b>	<b>Narbenkarzinom der Lunge</b>
<b>I116422</b>	<b>Teerkrebs der Lunge</b>
<b>I116690</b>	<b>NSCLC [Non small cell lung cancer]</b>
<b>I116693</b>	<b>Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom</b>
<b>I16099</b>	<b>Alveolarzellkarzinom</b>
<b>I16101</b>	<b>Zylinderkarzinom der Lunge</b>
<b>I17811</b>	<b>Plattenepithelkarzinom der Lunge</b>
<b>I17812</b>	<b>Adenokarzinom der Lunge</b>
<b>I17813</b>	<b>Lungenkrebs</b>
<b>I22628</b>	<b>Bronchialkarzinom</b>
<b>I22630</b>	<b>Bronchuskrebs</b>
<b>I24288</b>	<b>Lungenkarzinom</b>
<b>I24593</b>	<b>Bösartige Neubildung des Hauptbronchus</b>
<b>I24594</b>	<b>Krebs des Hauptbronchus</b>
<b>I24595</b>	<b>Karzinom des Hauptbronchus</b>
<b>I25479</b>	<b>Bronchialkarzinom des Unterlappens</b>
<b>I25480</b>	<b>Bronchialkarzinom des Oberlappens</b>
<b>I30009</b>	<b>Lungenkarzinom des Oberlappens</b>
<b>I30010</b>	<b>Pancoast-Tumor</b>
<b>I30011</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens</b>
<b>I30012</b>	<b>Lungenkrebs des Oberlappens</b>
<b>I30013</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens</b>
<b>I30014</b>	<b>Lungenkrebs des Mittellappens</b>
<b>I30015</b>	<b>Lungenkarzinom des Mittellappens</b>
<b>I30019</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens</b>
<b>I30020</b>	<b>Lungenkrebs des Unterlappens</b>

<b>I30021</b>	<b>Lungenkarzinom des Unterlappens</b>
<b>I30022</b>	<b>Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend</b>
<b>I30023</b>	<b>Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom</b>
<b>I30024</b>	<b>Malignom der Bronchien und der Lunge</b>
<b>I30025</b>	<b>Bronchoalveoläres Adenokarzinom</b>
<b>I67012</b>	<b>Bronchioläres Adenokarzinom</b>
<b>I67014</b>	<b>Alveoläres Adenokarzinom</b>
<b>I74251</b>	<b>Alveoläres Karzinom</b>
<b>I74254</b>	<b>Bronchioläres Karzinom</b>
<b>I74342</b>	<b>Bronchiolo-alveoläres Karzinom</b>
<b>I81923</b>	<b>Pancoast-Syndrom</b>
<b>I84703</b>	<b>Bösartige Neubildung der Carina tracheae</b>
<b>I84952</b>	<b>Bösartige Neubildung des Lungenhilus</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.	29.08.2024	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Encorafenib ist in Kombination mit Binimetinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt.	20.09.2018
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation angezeigt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.	02.06.2020

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	<p><b><u>Patienten in der Erstlinienbehandlung (1L)</u></b></p> <p>a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</li> <li>oder</li> <li>• Pembrolizumab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>• Atezolizumab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>• Cemiplimab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>• Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</li> <li>oder</li> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</li> <li>oder</li> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</li> <li>oder</li> <li>• Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		<p>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</p> <p>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression &lt;50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 10</math> % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</li> </ul> <p><b><u>Patienten nach Erstlinienbehandlung (2L+)</u></b> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>BRAF-V600-Mutation: <i>rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B</i> mit einer Substitution von Valin in Codon 600; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i></p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fanden zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt: am 2. März 2023 zur Erstlinienbehandlung und am 12. Oktober 2023 für das Anwendungsgebiet nach Erstlinienbehandlung. Bei der Festlegung der ZVT differenzierte der G-BA in der 1L zwischen NSCLC-Patienten<sup>1</sup> mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und  $< 50\%$ .

Für den im vorliegenden Dossier geführten Nachweis des Zusatznutzens erfolgt keine Unterteilung der Patienten nach PD-L1-Expression in der 1L, da die Bestimmung der PD-L1-Expression in der zur Bewertung herangezogenen Zulassungsstudie PHAROS nicht durchgeführt wurde und somit auch nachträglich nicht realisiert werden konnte.

Für die Patienten nach Erstlinienbehandlung stellt die Kombination aus Dabrafenib/Trametinib die alleinige ZVT dar, da die aufeinanderfolgende Gabe zweier BRAF/MEK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)-gerichteter Therapiekombinationen („*Rechallenge*“) aktuell nicht indiziert ist.

---

<sup>1</sup> Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten Phase-II-Studie PHAROS (NCT03915951), die an 48 Studienzentren in 5 Ländern der Regionen USA, Südkorea und Europa durchgeführt wird. Der erste der 98 Patienten wurde am 04.06.2019, der letzte am 02.06.2022 eingeschlossen. Der Datenschnitt für die im vorliegenden Nutzendossier präsentierten Analysen erfolgte am 19.07.2023 und wurde vorbereitend zur Beantwortung der *list of questions* im europäischen Zulassungsprozess erstellt.

### **Mortalität**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungsdauer der 59 Patienten in der Erstlinienbehandlung (1L) 26,6 Monate und der 39 Patienten ab der zweiten Therapielinie (2L+) 15,2 Monate.

Der Median für das Gesamtüberleben wurde bei Patienten in der 1L nicht erreicht (95%-KI [26,7 Monate; n. e.]. Bei Patienten in der 2L+ betrug er 30,3 Monate (30,3 Monate; 95%-KI [14,1; n. e.]).

### **Morbidität**

In der PHAROS-Studie konnte in der 1L gemäß unabhängiger radiologischer Bewertung (IRR) eine hohe objektive Ansprechrate (ORR) von 74,6 % (44/59 Patienten; 95 %-KI [61,6; 85,0]) verzeichnet werden. Die mediane Ansprechdauer betrug bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen 40,0 Monate (95 %-KI [23,1; n. e.]).

In der 2L+ betrug die ORR gemäß IRR 46,2 % (18/39 Patienten; 95 %-KI [30,1; 62,8]). Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 16,7 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]).

In der 1L traten bei 45,8 % der Patienten (27/59 Patienten) ein Fortschreiten der Krankheit oder Tod jedweder Ursache ein. Das PFS nach IRR betrug im Median 24,9 Monate (95 %-KI [15,7; 44,0]).



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der 2L+ traten bei 51,3 % der Patienten (20/39 Patienten) ein Fortschreiten der Krankheit oder Tod jedweder Ursache ein. Das mediane PFS betrug gemäß IRR 9,3 Monate (95 %-KI [6,2; 24,8]).

### Sicherheit und Verträglichkeit

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) stellte bei der Bewertung der neuen Indikation keine unerwarteten oder neuen Sicherheitsrisiken im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von Encorafenib und Binimetinib fest.

Die UE erreichten bei 70,4 % der Patienten (n=69) einen Schweregrad von CTCAE  $\geq 3$ . Die häufigsten UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach PT waren hierbei Anämie (13,3 %), Lipase erhöht (11,2 %) und Hyponatriämie (10,2 %).

Bei 16,3 % der Patienten (n=16) führten UE zu einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib/Binimetinib. Bei 18,4 % der Patienten (n=18) resultierten UE in einen Abbruch der Therapie mit Encorafenib. In 19,4 % der Patienten (n=19) erfolgte ein Abbruch der Therapie mit Binimetinib aufgrund von UE.

Die Zahlen waren für Patienten in der 1L und 2L+ vergleichbar.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren. Bei Erstdiagnose hat etwa die Hälfte aller NSCLC-Patienten bereits Fernmetastasen (Stage IV). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten liegt für Frauen bei rund 25 % und beträgt für Männer 19 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Fernmetastasen liegt unter 10 %.

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutationen haben unter Chemotherapie eine besonders ungünstige Prognose. Im Vergleich zu Patienten ohne BRAF-V600-Mutation oder mit Wildtyp scheinen sie schlechter auf eine platinbasierte Chemotherapie anzusprechen.

Sowohl S3- als auch ESMO-Leitlinie empfehlen für die 1L eine zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib/Trametinib. In der Onkopedia-Leitlinie wird darüber hinaus die Immun(chemo)therapie als Therapieoption benannt. Die Evidenz hierzu ist allerdings für Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation sehr schwach. Retrospektive Analysen kleiner Fallserien deuten auf eine begrenzte Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim BRAF-mutierten NSCLC hin.

Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib/Trametinib stellt aktuell die einzige mutationspezifische Alternative dar.

Mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (MAPK/ERK-Kinase) konnte in Phase-II-Studien eine vergleichsweise bessere Wirksamkeit bei Patienten mit einer V600E-Mutation nachgewiesen werden.

Eine prospektive Phase-II-Studie (BRF113928) mit Kombinationstherapie Dabrafenib/Trametinib in der 1L (N=36) oder 2L+ (N=57) bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem NSCLC zeigte in der Bewertung durch ein unabhängiges Reviewkomitee bei therapienaiven Patienten mit einer medianen Beobachtungszeit von 15,9 Monaten eine ORR von 64 % (95 %-KI [46; 79]), ein medianes PFS von 14,6 Monaten (95 %-KI [7,0; 22,1]) sowie eine mediane DOR von 15,2 Monaten (95 %-KI [7,8; 23,5]). Bei vorbehandelten Patienten konnten bei einer medianen Beobachtungszeit von 11,6 Monaten eine ORR von 63,2 % (95 %-KI [49,3; 75,6]), ein medianes PFS von 8,6 Monaten (95 %-KI [5,2; 19,1]) und eine mediane DOR von 9,0 Monaten (95 %-KI [5,8; 17,6]) erreicht werden.

Die Folgeanalyse mit medianer Beobachtungszeit von 16,3 Monaten ergab ein medianes OS bei therapienaiven Patienten von 17,3 Monaten (95 %-KI [12,3; 40,2]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 26 % bzw. 19 %. Bei den vorbehandelten, im Median 16,6 Monate beobachteten Patienten lag das mediane OS bei 18,2 Monaten (95 %-KI [14,3; 28,6]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 34 % bzw. 22 %.

Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600E-mutierten NSCLC haben somit trotz der Vielzahl an Therapiemöglichkeiten eine ungünstige Prognose.

Die Kombinationstherapie Dabrafenib/Trametinib ist zudem mit hohen Pyrexie-Raten (Fieber) verbunden (alle CTCAE-Schweregrade: 56 %; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : 6 %) - einer potenziell

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behandlungsbegrenzenden Toxizität, die zu Krankenhausaufenthalten und Dosisunterbrechungen führen kann.

Die verfügbaren Therapieoptionen weisen somit Limitationen in Wirksamkeit und Sicherheit auf.

Mit Encorafenib/Binimetinib ist zur Behandlung des BRAF-V600E-mutierten NSCLC eine weitere zielgerichtete, effektive und sichere mutationsspezifische Therapieoption verfügbar, für die in der Indikation des BRAF-V600-mutierten, metastasierten Melanoms über fast 6 Jahre hinweg umfassende klinische Erfahrungen in der Praxis zu Sicherheit und Verträglichkeit erhoben wurden.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergeben sich klinisch relevante, positive Effekte von Encorafenib/Binimetinib sowohl für das Überleben als auch für das Therapieansprechen und die Dauer des Ansprechens von therapienaiven (1L) und vorbehandelten Patienten (2L+) mit einer BRAF-V600E-Mutation.

**Erstlinienbehandlung:**

- OS: n. e. (95 %-KI [26,7 Monate; n. e.]) bei einer medianen Beobachtungszeit von 26,6 Monaten
- ORR: 74,6 % (95 %-KI [61,6; 85,0])
- Dauer des Ansprechens: 40,0 Monate (95 %-KI [23,1; n. e.])
- PFS: 24,9 Monate (95 %-KI [15,7; 44,0])

**Nach Erstlinienbehandlung:**

- OS: 30,3 Monate (95 %-KI [14,1; n. e.]) bei einer medianen Beobachtungzeit von 15,2 Monaten
- ORR: 46,2 % (95 %-KI [30,1; 62,8])
- Dauer des Ansprechens: 16,7 Monate (95 %-KI [7,4; n. e.])
- PFS: 9,3 Monate (95 %-KI [6,2; 24,8])

In beiden Populationen zeigten sich keine unerwarteten oder neuen Sicherheitsrisiken. Die Pyrexie-Rate für alle CTCAE-Schweregrade betrug unter Encorafenib/Binimetinib 22,4 %. Fieber der Grade 3 und 4 trat nicht auf.

Insbesondere aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs dieser seltenen Patientenpopulation und den eingeschränkten Therapieerfolgen unter den aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber den Vergleichstherapien als vorteilhaft und klinisch relevant einzustufen. Encorafenib/Binimetinib stellt somit eine relevante Therapieoption dar.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtbetrachtung resultiert aus den klinisch relevanten positiven Effekten und dem Sicherheitsprofil ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Encorafenib/Binimetinib.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation zu Encorafenib/Binimetinib im vorliegenden AWG umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation.

Lungenkarzinome zählen zu den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland und führten im Jahr 2021 die Liste aller Sterbefälle durch Krebs an. Bei Erstdiagnose hat etwa die Hälfte aller Patienten bereits Fernmetastasen (Stage IV).

Histologisch wird zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen unterschieden; das NSCLC macht mit 85 % der Fälle dabei den größten Anteil aus. Gemäß WHO und *International Agency for Research on Cancer* wird das NSCLC weiter differenziert in Plattenepithel-, Adeno-, großzellige Karzinome und weitere seltenere Subentitäten. Beim BRAF-mutierten NSCLC ist das Adenokarzinom mit etwa 90 % vertreten, und es dominieren mikropapilläre Untertypen, die mit einer schlechten Prognose verbunden sind. So hatten Adenokarzinom-Patienten mit BRAF-V600E-Mutationen in einer retrospektiven Fallserie im Median ein kürzeres krankheitsfreies Überleben (DFS: 15,2 vs. 52,1 Monate) und Gesamtüberleben (OS: 29,3 vs. 72,4 Monate) als Patienten ohne V600E-Mutationen. Beim Vergleich von Patienten mit und ohne Nicht-V600E-Mutationen wurden hingegen keine Unterschiede im DFS oder OS beobachtet.

Die Angaben zur Häufigkeit von BRAF-Mutationen bei Patienten mit NSCLC variieren in der Fachliteratur zwischen 1-4 %. In etwa der Hälfte der Fälle ist Codon 600 betroffen, wobei in den meisten Fällen die Punktmutation BRAF-V600E vorliegt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Trotz der Vielzahl an eingesetzten Therapien besteht ein hoher therapeutischer Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet: Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mutationen sprechen schlechter auf die herkömmlichen Chemotherapien an als jene ohne BRAF-V600-Mutation oder mit Wildtyp. Die Ansprechrate auf Docetaxel ist mit 9-24 % gering und mit erheblichen Toxizitäten (z. B. febriler Neutropenie) verbunden.

Zum Nutzen von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei BRAF-mutierten Patienten gibt es nur wenige Daten. Retrospektive Analysen kleiner Fallserien deuten auf eine begrenzte Wirksamkeit von ICI bei BRAF-mutiertem NSCLC hin.

In einarmigen Phase-II-Studien hingegen zeigte sich die Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren. Im 5-Jahres-Follow-up betrug das mediane OS bei therapienaiven Patienten 17,3 Monate mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 26 % bzw. 19 %. Bei Patienten in 2L+ lag es bei 18,2 Monaten mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 34 % bzw. 22 %. Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib war zudem mit hohen Pyrexie-Raten verbunden (56 %).

Wichtig ist daher, dass mehr als eine BRAF/MEK-Inhibitorkombination für die Behandlung von NSCLC-Patienten mit BRAF-V600E-Mutationen zur Verfügung steht. Zur Erweiterung der therapeutischen Optionen besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an einer spezifischen Behandlung, die ein langes Gesamtüberleben und progressionsfreies Intervall sowie ein hohes Gesamtansprechen und akzeptables Sicherheitsprofil aufweist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	121-476
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	Nicht quantifizierbar	121-476
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	118.898,75 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	Dabrafenib/ Trametinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	124.046,59 €



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	Pembrolizumab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	90.921,96 € - 91.791,96 €
		Atezolizumab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$ oder PD-L1-Expression $\geq 10\%$ und $< 50\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen	69.507,78 € - 74.201,78 €
		Cemiplimab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	85.808,10 €
		Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	139.463,05 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	139.676,91 € - 139.683,75 €
		Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	139.014,02 € - 139.022,60 €
		Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	115.535,33 € - 116.495,79 €
		Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	122.006,31 € - 122.917,92 €
		Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	117.336,51 € - 162.539,71 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	83.762,46 € - 94.278,80 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1L: Erstlinienbehandlung; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; NSCLC: *non-small cell lung cancer* (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: *programmed cell death protein ligand-1*

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Behandlung mit Encorafenib (Braftovi) 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 In-vitro-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben. Wenn das CE-gekennzeichnete IVD nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Encorafenib darf nicht bei Patienten mit NSCLC vom BRAF-Wildtyp verwendet werden.

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 450 mg (6 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Einnahme in Kombination mit Binimetinib.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen werden Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib empfohlen, die eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder einen Behandlungsabbruch von Encorafenib erfordern (Tabelle 1-12).

Tabelle 1-12: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib in der Indikation NSCLC

Dosisstufe	Encorafenib-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib
Anfangsdosis	Sechs 75 mg Kapseln (450 mg) einmal täglich
1. Dosisreduktion	Vier 75 mg Kapseln (300 mg) einmal täglich
2. Dosisreduktion	Drei 75 mg Kapseln (225 mg) einmal täglich
Nachfolgende Anpassungen	Für die Indikation NSCLC: Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn 225 mg (drei 75 mg Kapseln) am Tag nicht vertragen werden.

Die Behandlung mit Encorafenib mit einer Dosis von 450 mg einmal täglich als Einzelwirkstoff wird nicht empfohlen. Wird die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden, da

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Encorafenib als Einzelwirkstoff mit der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wird Binimetinib dauerhaft abgesetzt, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wird die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt, sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen oder abgesetzt werden.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis von Encorafenib und Binimetinib reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden.

Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Da Encorafenib in moderatem Ausmaß an Plasmaproteine bindet, ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Encorafenib-Überdosierung wahrscheinlich unwirksam. Ein Antidot für Encorafenib ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Encorafenib unterbrochen werden. Insbesondere die Nierenfunktion aber auch andere Nebenwirkungen sollten überwacht werden. Gegebenenfalls sind eine symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen anzuwenden.

Braftovi ist nicht über 30°C zu lagern. Es ist in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.