

Binimetinib und Encorafenib (NSCLC)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-100
A24-101

Version: 1.0

Stand: 20.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1909

DOI: 10.60584/A24-101

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Binimetinib und Encorafenib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.09.2024

Interne Projektnummer

A24-100 | A24-101

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-101>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Binimetinib und Encorafenib (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-101>.

Schlagwörter

Binimetinib, Encorafenib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Binimetinib, Encorafenib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Claudia Kapp
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Binimetinib

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

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.

Encorafenib

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

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Binimetinib (in Kombination mit Encorafenib) sowie der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 26.09.2024 übermittelt.

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

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

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.18
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.19

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib.....	I.6
Tabelle 3: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib.....	I.10
Tabelle 5: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-1	Programmed Cell Death Rezeptor 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Binimetinib (in Kombination mit Encorafenib) sowie des Wirkstoffs Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib beziehungsweise von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (nachfolgend als Binimetinib + Encorafenib benannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie^e oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie ^{b, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Indikation zu einer definitiven Lokaltherapie nicht besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, EGFR, Exon-20, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen</p> <p>f. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib nicht infrage kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Binimetinib + Encorafenib durch und identifiziert die zulassungsbegründende, 1-armige Studie PHAROS. Da die Studie PHAROS keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, ist sie nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von Binimetinib + Encorafenib geeignet. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies gilt für alle 3 Fragestellungen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Binimetinib + Encorafenib.

Tabelle 3: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie^e oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d Oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie ^{b, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Indikation zu einer definitiven Lokalthherapie nicht besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, EGFR, Exon-20, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. c. Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 e. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen f. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib nicht infrage kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib beziehungsweise von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (nachfolgend als Binimetinib + Encorafenib benannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie^e oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie ^{b, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Indikation zu einer definitiven Lokaltherapie nicht besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, EGFR, Exon-20, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.
 c. Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.
 d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1
 e. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen
 f. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib nicht infrage kommt.
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Binimetinib + Encorafenib (Stand zum 23.09.2024)
- bibliografische Recherche zu Binimetinib + Encorafenib (letzte Suche am 27.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Binimetinib + Encorafenib (letzte Suche am 28.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Binimetinib + Encorafenib (letzte Suche am 28.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

Suche in Studienregistern zu Binimetinib + Encorafenib (letzte Suche am 10.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A.

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Binimetinib + Encorafenib durch. Dabei identifiziert der pU die zulassungsbegründende, 1-armige Studie PHAROS [2]. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU weder eine Informationsbeschaffung durch, noch legt er Daten vor. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PHAROS

Die Studie PHAROS ist eine laufende, 1-armige-Studie mit Binimetinib + Encorafenib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten in der Erstlinie, sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie

- mit einer platinbasierten Chemotherapie oder

- mit einem Anti-PD-1(Programmed-Cell-Death-Rezeptor-1)-Inhibitor / Anti-PD-L1(Programmed-Cell-Death-Ligand-1)-Inhibitor allein oder in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder
- mit einem Anti-PD-1-Inhibitor / Anti-PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer Immuntherapie (wie z. B. Ipilimumab) mit oder ohne platinbasierte Chemotherapie behandelt wurden.

In die Studie wurden 59 Patientinnen und Patienten in der Erstlinie und 39 Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung legt der pU Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation getrennt nach Anzahl der Vortherapien vor. Eine getrennte Auswertung der Patientinnen und Patienten in der Erstlinie nach einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ gemäß der Fragestellung 1 und der Fragestellung 2 legt der pU nicht vor.

Die Studie PHAROS ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Somit liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies gilt für alle 3 Fragestellungen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Binimetinib + Encorafenib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Binimetinib + Encorafenib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie^e oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d Oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie ^{b, f}	▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Indikation zu einer definitiven Lokaltherapie nicht besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, EGFR, Exon-20, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. c. Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 e. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen f. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib nicht infrage kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie PHAROS für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF(V600)-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2023; 41(21): 3700-3711. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00774>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Binimetinib + Encorafenib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(encorafenib OR lgx-818) AND (binimetinib OR mek-162 OR ARRY-162 OR ARRY-438162) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(encorafenib* OR lgx-818 OR lgx818 OR (lgx 818)) AND (binimetinib* OR mek-162 OR mek162 OR (mek 162) OR ARRY-162 OR ARRY162 OR "ARRY 162" OR ARRY-438162 OR (ARRY 438162) OR "ARRY 438162")

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
binimetinib, mek-162, mek162, mek 162, ARRY-162, ARRY162, ARRY 162, ARRY-438162, ARRY 438162, ARRY 438162

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU jeweils aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ der beiden Dossiers ohne Anpassung dargestellt.

Binimetinib

„Die Behandlung mit Binimetinib (Mektovi) in Kombination mit Encorafenib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Vor der Einnahme von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib müssen Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben; ein alternativer validierter Test ist zu verwenden, falls ein IVD nicht verfügbar ist.

Die empfohlene Dosis von Binimetinib beträgt 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg oder 1 Tablette zu 45 mg) zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttages-dosis von 90 mg.

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

Für Patienten, die 45 mg Binimetinib zweimal täglich erhalten, beträgt die empfohlene reduzierte Dosis von Binimetinib 30 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion unter 30 mg zweimal täglich wird nicht empfohlen. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn der Patient die Dosis von 30 mg zweimal täglich oral nicht verträgt.

Wenn die zu einer Dosisreduktion führende Nebenwirkung wirksam behandelt wird, kann eine Re-Eskalation auf 45 mg zweimal täglich erwogen werden. Wenn die Dosisreduktion aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion oder irgendeiner Grad 4 Toxizität erfolgt ist, wird eine Re-Eskalation der Dosis auf 45 mg zweimal täglich nicht empfohlen.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden, da Encorafenib als Einzelwirkstoff in der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wenn

Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen wird, sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wenn Encorafenib dauerhaft abgesetzt wird, sollte auch Binimetinib abgesetzt 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. Bei Überdosierung sollte nach Bedarf eine unterstützende Behandlung mit angemessener Überwachung erfolgen.

Da Binimetinib in hohem Ausmaß an Plasmaproteine bindet, ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Binimetinib-Überdosierung wahrscheinlich nicht wirksam.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.“

Encorafenib

„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 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.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.17
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) ...	II.18
II 2.1 Behandlungsdauer	II.19
II 2.2 Verbrauch.....	II.20
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.21
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.22
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.28
II 3 Literatur.....	II.29

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.23

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG–PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MEK	mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase
METex14	Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	neurotrophe Tyrosinkinase
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Binimetinib und Encorafenib [1,2]. Demnach ist Binimetinib in Kombination mit Encorafenib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation angezeigt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten mit einer Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression ≥ 50 %; Erstlinientherapie (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %; Erstlinientherapie (Fragestellung 2) und
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie (Fragestellung 3).

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten keine Indikation zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen anaplastische Lymphomkinase [ALK], epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor [EGFR], Exon-20, Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14], neurotrophe Tyrosinkinase [NTRK], Rearranged During Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt.

Für die Patientenpopulation der Fragestellung 3 wird zusätzlich aufgrund des Fehlens von Therapieempfehlungen für eine Re-Therapie mit einem BRAF- / mitogenaktivierte-Proteinkinase-Kinase(MEK)-Inhibitor davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib nicht für eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib infrage kommen.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [3].

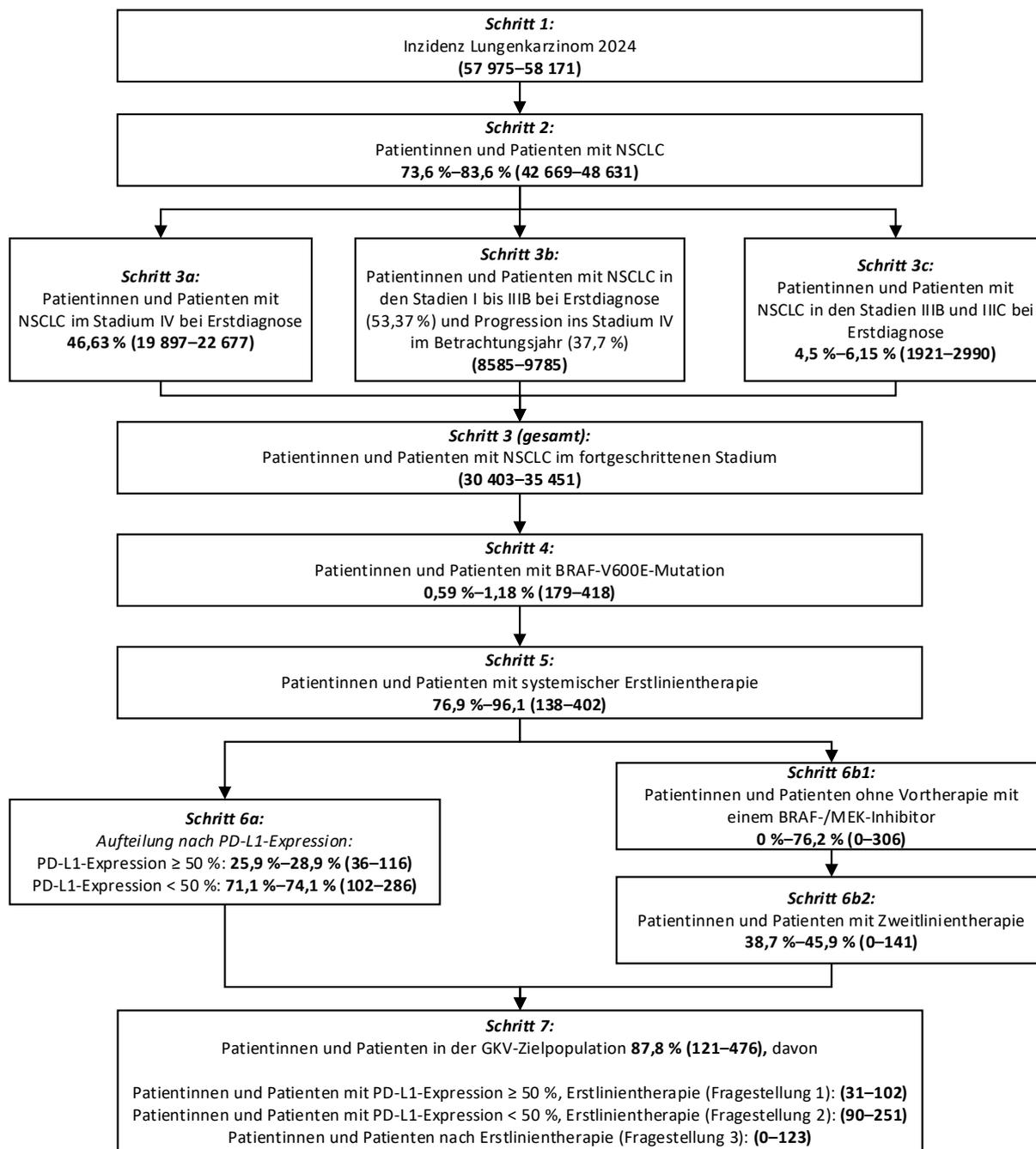
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass die verfügbaren Therapieansätze für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation Limitationen in Wirksamkeit und Sicherheit zeigen. Es bestehe somit nach wie vor ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an einer spezifischen Behandlung, die hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Intervall und dem Gesamtansprechen wirksam ist und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MEK:
 mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed
 Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Der pU schätzt als Ausgangsbasis seiner Berechnung die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und

C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM), anhand von 2 Ansätzen. Beide Ansätze basieren auf den „Krebs in Deutschland“-Berichten des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2013 bis 2020 [4-7].

Im 1. Ansatz berechnet der pU aus den einzelnen jährlichen Veränderungen der Inzidenzen der Jahre 2013 bis einschließlich 2020 eine durchschnittliche jährliche prozentuale Zunahme in Höhe von 0,65 % pro Jahr und wendet diese auf die für das Jahr 2020 ausgewiesene Inzidenz (56 690 Patientinnen und Patienten [7]) an. Im 2. Ansatz berechnet der pU anhand der Inzidenz der beiden Jahre 2013 und 2020 eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (Zunahme von 0,56 % pro Jahr), die er ebenfalls auf die für das Jahr 2020 ausgewiesene Inzidenz anwendet. Auf diesem Wege schätzt er eine Anzahl von 57 975 (2. Ansatz) bis 58 171 (1. Ansatz) neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU unter Verweis auf frühere Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [8-10] eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Diese beruht auf dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [11]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 42 669 bis 48 631 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU setzt in diesem Teilschritt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IV bei Erstdiagnose einen Anteilswert in Höhe von 46,63 % an. Hierfür verweist er erneut auf bereits abgeschlossene Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [9,10,12]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Spanne von 19 897 bis 22 677 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis IIIB bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr

Der pU nimmt an, dass die übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose ein NSCLC in den Stadien I bis IIIB aufweisen (100 % abzüglich der 46,63 % in Stadium IV aus Schritt 3a). Von diesen Fällen erleiden laut pU 37,7 % eine Progression ins Stadium IV. Für diesen Anteilswert verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) [13]. Dabei handelt es sich um die kumulative Inzidenz für das Auftreten von Fernmetastasen über einen Zeitraum von 15 Jahren zu 22 645 Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2020, die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen. Insgesamt berechnet der pU

für diesen Teilschritt eine Spanne von 8585 bis 9785 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis IIIB bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr.

Schritt 3c: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IIIC bei Erstdiagnose

Für diesen Teilschritt setzt der pU eine Anteilsspanne in Höhe von 4,5 % bis 6,15 % an und verweist dafür auf das abgeschlossene Verfahren zu Cemiplimab aus dem Jahr 2023 [10,14]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Spanne von 1921 bis 2990 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IIIC bei Erstdiagnose.

Abschließend addiert der pU aus den Teilschritten 3a bis 3c die Patientenzahlen und weist somit insgesamt eine Spanne von 30 403 bis 35 451 für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB bis IV) aus.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation

Für die Herleitung der Patientenzahl mit BRAF-V600E-Mutation verweist der pU zunächst auf den Beschluss des Verfahrens zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aus dem Jahr 2017 [15]. Dort wurde für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation im Rahmen der Herleitung eine Spanne von 0,59 % bis 1,18 % angesetzt [16]. Der pU führt zudem aus, dass es sich bei diesen Mutationen fast immer um BRAF-V600E-Mutationen handele, weshalb er keine weitere Einschränkung in diesem Schritt vornimmt. Der pU überträgt daher die Spanne für BRAF-V600-Mutationen auf das Ergebnis aus Schritt 3 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 179 bis 418 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Der pU leitet den Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie anhand der Tragenden Gründe zum Verfahren zu Selpercatinib aus dem Jahr 2021 her [17]. Demnach erhalten 76,9 % bis 96,1 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Erstlinientherapie. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 ermittelt der pU somit eine Anzahl von 138 bis 402 Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie.

Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 % bzw. mit PD-L1-Expression $<$ 50 %

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 nach PD-L1-Status verweist der pU auf die Tragenden Gründe zu Selpercatinib aus dem Jahr 2022 [18]. Diesen lässt sich eine Anteilsspanne von 25,9 % bis 28,9 % für eine PD-L1-Expression \geq 50 % und eine Anteilsspanne von 71,1 % bis 74,1 % für eine PD-L1-Expression $<$ 50 % entnehmen. Der pU wendet diese Spannen auf das Ergebnis aus Schritt 5 an und ermittelt eine Anzahl von

- 36 bis 116 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 % und

- 102 bis 286 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %.

Schritt 6b1: Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor

Da seitens des G-BA davon ausgegangen wird, dass Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib nicht für eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib infrage kommen, grenzt der pU die Zielpopulation für Fragestellung 3 auf diejenigen ein, die noch keine Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten haben. Für die Untergrenze trifft der pU die Annahme, dass entsprechend den Leitlinienempfehlungen 100 % der Patientinnen und Patienten einen BRAF-/MEK-Inhibitor als Erstlinientherapie erhalten und dementsprechend 0 % für eine Folgetherapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib infrage kommen. Für die Obergrenze zieht der pU eine retrospektive Auswertung der US-amerikanischen Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Database zu Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines fortgeschrittenen NSCLC zwischen Januar 2016 und September 2020 heran [19]. Von 84 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation erhielten 23,8 % eine Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Dementsprechend setzt der pU als Obergrenze einen Anteilswert in Höhe von 76,2 % für diejenigen an, die als Erstlinientherapie keinen BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten haben. Die Anteilsspanne (0 % bis 76,2 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 5 und ermittelt eine Anzahl von 0 bis 306 Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor.

Schritt 6b2: Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie

Über den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, leitet der pU die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten her, für die eine Folgetherapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib infrage kommt. Anhand der Tragenden Gründe zum Verfahren zu Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [17] setzt der pU für diesen Schritt eine Anteilsspanne von 38,7 % bis 45,9 % für Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung an. Angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 6b1 ermittelt der pU eine Anzahl von 0 bis 141 Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [20,21] ermittelt der pU eine Anzahl von insgesamt 121 bis 476 Patientinnen und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, davon

- 31 bis 102 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 %; Erstlinientherapie (Fragestellung 1),
- 90 bis 251 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %; Erstlinientherapie (Fragestellung 2) und

- 0 bis 123 Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie (Fragestellung 3).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 insbesondere für die Obergrenze von einer Unterschätzung auszugehen. Für die Patientenzahlen zu Fragestellung 3 sind verschiedene Unsicherheiten zu beachten. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere methodische Aspekte werden nachfolgend näher erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Hierbei ist zu beachten, dass bei der Schätzung der Fallzahl der Neuerkrankungen auch Daten des Berichtes „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [7] des RKI einfließen, welche – wie das RKI selbst anmerkt – durch den aus Krankenhausstatistiken und von einzelnen Registern berichteten Rückgang von diagnostizierten Krebserkrankungen im 1. Jahr der Covid-19-Pandemie beeinflusst sind. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass neue Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten in der Datenbankabfrage bis zum Jahr 2022 vorliegen [22]. Die Angaben für das Jahr 2022 (56 577 Fälle gemäß Abfrage) sind laut der Datenbankabfrage aufgrund von Änderungen in den Fristen der Meldung möglichst vollzähliger Daten zu Neuerkrankungen als vorläufig anzusehen und können noch nachträglich ansteigen. Für das Jahr 2020 lässt sich anhand der ZfKD-Abfrage eine Inzidenz in Höhe von 58 231 bestimmen, die oberhalb der Fallzahl aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ (56 690 Fälle) [7] liegt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit hinsichtlich der prognostizierten Inzidenz.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium

In seinem Vorgehen berücksichtigt der pU sowohl Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr neu in den Stadien IIIB bis IV diagnostiziert werden (Schritt 3a und Schritt 3c), als auch Patientinnen und Patienten, die bereits in den Stadien I bis IIIB diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren (Schritt 3b). Es ist darauf hinzuweisen, dass durch dieses Vorgehen einerseits keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die von einem früheren Stadium (I bis IIIA) in die Stadien IIIB oder IIIC progredieren. Andererseits werden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits in den Vorjahren im nicht metastasierten Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren und bereits eine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben können. Zudem werden Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig im Stadium IIIB diagnostiziert werden und im selben Jahr eine Progression ins Stadium IV erleiden, potenziell doppelt erfasst.

Wie bereits in früheren Verfahren angemerkt, sind für die Anteilswerte zur Stadienverteilung weitere Unsicherheiten (z. B. hoher Anteil mit unbekanntem Stadium) zu beachten [12,14].

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [13] darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse (Schritt 3b) aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation

Der pU hat in diesem Schritt Anteilswerte aus dem Verfahren zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib veranschlagt. In der zugehörigen Dossierbewertung wurde auf eine potenziell höhere Obergrenze für den Anteil mit BRAF-Mutation hingewiesen (bis zu 4,1 % statt der damals veranschlagten Obergrenze von 2 % für BRAF-Mutationen) [23].

Die Annahme des pU, dass es sich bei BRAF-V600-Mutationen regelhaft um BRAF-V600E-Mutationen handelt, ist grundsätzlich als Obergrenze nachvollziehbar. Beispielsweise wiesen in einer vom pU vorgelegten italienischen Studie von Marchetti et al. 21 von 22 Fälle mit BRAF-V600-Mutation die Mutation V600E auf [24]. Cardarella et al. berichten anhand von Daten eines onkologischen Zentrums in den USA ebenfalls von einem hohen Anteil an BRAF-V600E-Mutationen bezogen auf alle BRAF-V600-Mutationen (18 von 20 Fälle) [25].

Vergleicht man die Angaben des pU mit einer Auswertung des prospektiven deutschen CRISP-Registers zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) [26], so deuten die Ergebnisse des CRISP-Registers auf einen Anteilswert oberhalb der vom pU angesetzten Spanne hin: Bezogen auf 1625 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf BRAF-Mutationen berichtet wird, wurde in 22 Fällen eine BRAF-V600-Mutation nachgewiesen, was einem Anteilswert in Höhe von 1,35 % entspricht. Dabei ist jedoch einerseits zu beachten, dass der Anteil mit vorliegendem Testergebnis bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Tumorphistologie deutlich höher als bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie liegt (50,9 % bzw. 17,3 %). In Verbindung mit der höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRAF-Mutation bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie könnte dies zu einer Überschätzung in Bezug auf alle Fälle mit fortgeschrittenem NSCLC führen. Andererseits ist in der Auswertung für 6 Fälle mit BRAF-Mutation nicht bekannt, ob es sich um eine BRAF-V600-Mutation handelt oder nicht, sodass auch ein höherer Anteilswert nicht auszuschließen ist.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze (insbesondere für die Fragestellungen 1 und 2) im Sinne eines Maximalansatzes grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Erstlinientherapie infrage kommt.

Zudem ist zu beachten, dass der vom pU herangezogene Anteilswert der unteren Grenze (76,9 %) auf Daten der EPICLIN-Lung-Studie [27] beruht und ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Zudem stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010. Der Anteilswert ist daher vor allem

aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext anwendbar.

Zu Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 % bzw. mit PD-L1-Expression $<$ 50 %

Es ist zu beachten, dass der pU Anteilswerte aus einem vorangegangenen Verfahren heranzieht [18], die sich jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation beziehen. Die Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 6b1: Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie keine Therapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten haben, setzt der pU eine Spanne von 0 % bis 76,2 % an. Bezüglich der für die Obergrenze herangezogenen Publikation von Garassino et al. [19] ist zu beachten, dass die Auswertung Patientinnen und Patienten mit NSCLC-Diagnose ab Januar 2016 einschließt. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde jedoch erst nach Beginn des Betrachtungszeitraumes in den USA zugelassen [28], sodass einige der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten noch gar keinen BRAF-/MEK-Inhibitor in der Erstlinie erhalten konnten. Hierdurch wird der Anteil ohne Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor auf Basis von Garassino et al. tendenziell überschätzt. Zudem wurde laut Garassino et al. [19] bei nur einem Anteil von 44 % der Patientinnen und Patienten vor dem Beginn der Erstlinientherapie ein genomisches Profil erstellt. Außerdem ist insgesamt unsicher, inwiefern die US-amerikanischen Ergebnisse dem derzeitigen deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Hinsichtlich der Untergrenze, die auf der Annahme basiert, dass 100 % der Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten, ist darauf hinzuweisen, dass zumindest den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Stand: November 2022) [29] zufolge neben Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auch die Immunchemotherapie als sinnvolle Option bezeichnet wird. Gemäß der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Stand: März 2024) sollte bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit BRAF-V600-Mutation Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als Erstlinientherapie angeboten werden [30]. Eine spezifische Therapieempfehlung für Patientinnen und Patienten in den Stadien IIIB und IIIC mit BRAF-V600E-Mutation lässt sich der S3-Leitlinie [30] jedoch nicht entnehmen.

Die Anteilsspanne in diesem Schritt führt daher insgesamt zu Unsicherheit bei den Patientenzahlen der Fragestellung 3.

Zu Schritt 6b2: Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die nach 1 systemischen Therapie eine Zweitlinientherapie infrage kommt, über den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine 2. Therapielinie erhalten. Es ist fraglich, ob als Obergrenze ggf. auch weitere Patientinnen und Patienten betrachtet werden können, die bereits eine Erstlinientherapie ohne BRAF-/MEK-Inhibitoren erhalten haben. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass der pU die Anteilsspanne aus einem vorangegangenen Verfahren [17] heranzieht, die sich jedoch nicht auf das vorliegende Anwendungsgebiet (Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation) bezieht. Eine Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist mit Unsicherheit behaftet.

Abschließend ist zudem anzumerken, dass bezüglich Patientinnen und Patienten, die sich bereits in späteren Therapielinien (ab der Drittlinie) befinden und für die eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib infrage kommt, zu berücksichtigen ist, dass für diese nach einer Zweitlinientherapie eine weitere Therapielinie infrage kommen muss und gleichzeitig weiterhin keine Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erfolgt sein darf. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie einen relevanten Anteil an der Zielpopulation darstellt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde für die Zielpopulation insgesamt eine Anzahl von 230 bis 820 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ermittelt, die sich in 110 bis 250 Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung und 120 bis 570 Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung unterteilt [31]. Im Vergleich zum damaligen Verfahren ist das zu bewertende Anwendungsgebiet von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib formal weiter eingegrenzt auf das Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation, wodurch jedoch nur geringfügige Auswirkungen auf die Zielpopulation zu erwarten sind (siehe hierzu Abschnitt II 1.3.1, dort Schritt 4 sowie die entsprechende Bewertung zu Schritt 4). Die Zahlen im aktuellen Verfahren liegen für die Obergrenze der Patientenpopulation ohne Vorbehandlung oberhalb und für die vorbehandelte Patientenpopulation unterhalb der beschlossenen Patientenzahlen (121 bis 353 Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung [Summe der Fragestellungen 1 und 2] und 0 bis 123 Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung [Fragestellung 3]; 121 bis 476 Patientinnen und Patienten insgesamt).

Die Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie ergeben sich insbesondere durch die im aktuellen Verfahren

- veranschlagten Anteilswerte für das NSCLC sowie für die fortgeschrittenen Stadien,

- die zusätzliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit progredienter Erkrankung sowie
- die breitere Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie aus dem aktuellen Verfahren (Fragestellungen 1 und 2) – insbesondere aufgrund der Berücksichtigung von progredienten Krankheitsverläufen – vorzuziehen, wobei die Obergrenze u. a. aufgrund des unsicheren Anteils mit BRAF-V600E-Mutation weiterhin unterschätzt sein kann.

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Vortherapie (Fragestellung 3) ist – neben den abweichenden Anteilswerten für das NSCLC und die fortgeschrittenen Stadien sowie der Berücksichtigung progredienter Krankheitsverläufe – insbesondere die im aktuellen Verfahren vorgenommene Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die noch keine Therapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten haben, zu berücksichtigen. Zudem bildet die Inzidenz die Ausgangsbasis der Berechnung, während im Beschluss zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib die 5-Jahres-Prävalenz (Untergrenze) bzw. die Summe aus 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz (Obergrenze) als Ausgangsbasis für die vorbehandelte Patientengruppe angesetzt wurde. Dieser Unterschied in den Vorgehensweisen ist nachvollziehbar, da für das aktuelle Verfahren davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib keine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib infrage kommt. Dementsprechend ist nachvollziehbar, dass im aktuellen Verfahren eine geringere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Vortherapie ausgewiesen wird als im Beschluss zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (0 bis 123 Patientinnen und Patienten vs. 120 bis 570 Patientinnen und Patienten). Für die Spanne von 0 bis 123 Patientinnen und Patienten sind jedoch ebenfalls einzelne Unsicherheiten (z. B. hinsichtlich der Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor) bzw. unterschätzende Aspekte (z. B. hinsichtlich des BRAF-V600E-Mutationsanteils und potenziell weiterer Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie) zu beachten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die Jahre 2024 bis 2028 von einem Anstieg der Inzidenz aus. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens (siehe dort Schritt 1) geht der pU von einer

Zunahme der Anzahl an Neuerkrankungen um 0,56 % bzw. 0,65 % pro Jahr aus. Auf diese Weise prognostiziert er für das Jahr 2028 eine Spanne von 59 288 bis 59 690 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten. Der pU vermutet, dass diese Steigerung auch auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC und BRAF-Mutationen übertragen werden kann.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Binimetinib + Encorafenib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation ^b , davon	121–476	Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 insbesondere für die Obergrenze aufgrund des potenziell höheren Anteils von BRAF-V600E-Mutationen von einer Unterschätzung auszugehen. Die Patientenzahlen zu Fragestellung 3 sind insbesondere aufgrund des zusätzlichen Kriteriums einer potenziellen Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 %; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	31–102	
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	90–251	
	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie ^c (Fragestellung 3)	0–123	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Indikation zu einer definitiven Lokalthherapie nicht besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, EGFR, Exon-20, METex14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib nicht infrage kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MEK: mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosinkinase; pU: PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
 - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder
 - Pembrolizumab als Monotherapie oder
 - Atezolizumab als Monotherapie oder
 - Cemiplimab als Monotherapie oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0–1) oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)
- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie (Fragestellung 2):
 - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)

- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie (Fragestellung 3):
 - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Für die Jahrestherapiekosten der platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab macht der pU Angaben zu Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bzw. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei der Auswahl von weiteren Kombinationen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie abweichende Kosten entstehen können.

Atezolizumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar (intravenös [32] und subkutan [33]). Für Atezolizumab (subkutan) [33] liefert der pU keine Angaben. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung entsprechen der Untergrenze, die sich auf Grundlage der intravenösen Darreichung ergibt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe entfallen jedoch bei der subkutanen Darreichung, sodass diese insgesamt zu geringeren Jahrestherapiekosten führt als die intravenöse Darreichung.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,2,32,34-41].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [42]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchentliche Zyklusdauer zugrunde und verweist dabei auf die Tragenden Gründe zu dem Beschluss von Cemiplimab aus dem Jahr 2023 [10]. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Pemetrexed oder Paclitaxel) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin liefert der pU sowohl Angaben für eine Induktionsphase als auch eine Erhaltungsphase. Die dazu vom pU angegebenen Zyklen beziehen sich ausschließlich auf das 1. Behandlungsjahr. Im Rahmen der weiteren Erhaltungsphase in den Folgejahren weichen die Kosten und die Zyklusanzahl davon ab. Auch für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr. Gemäß den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [34,35] ist die maximale Behandlungsdauer auf 24 Monate – wie vom pU selbst angemerkt – begrenzt. Somit ist zum einen darauf hinzuweisen, dass im 2. Behandlungsjahr bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (maximal 24

Monate) und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen eine geringere Zyklusanzahl zu berücksichtigen ist. Zum anderen fallen im 2. Behandlungsjahr keine Kosten mehr für die platinbasierte Chemotherapie an, sodass insgesamt im 2. Behandlungsjahr geringere Kosten anfallen.

In den Fachinformationen der weiteren Wirkstoffe [1,2,32,36-41] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [42] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,2,32,34-41,43,44].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Ipilimumab, Carboplatin, Cisplatin, Pemetrexed, Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Bevacizumab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm laut Mikrozensus 2021 [45].

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [42] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für Carboplatin unter Verweis auf die Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [42] eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Für die Kombination mit nab-Paclitaxel könnte auch auf Basis der Fachinformation [44] für Carboplatin die empfohlene Dosierung von AUC von 6 mg * min/ml veranschlagt werden.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Binimetinib und Encorafenib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Pemetrexed lässt sich auch eine Stückelung mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 1000 mg) darstellen, die jedoch etwas unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 500 mg) ist.

Für Carboplatin lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 450 mg und 2-mal 50 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung mit weniger Verwurf darstellen als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 600 mg und 1x450 mg) ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU im Rahmen der Begleitmedikation Kosten für die Hydrierung (0,9%ige Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Für Paclitaxel berücksichtigt er Prämedikationskosten für Dexamethason, Dimetinden und Cimetidin. Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für Folsäure, Vitamin B12 und Dexamethason. Die vom pU angesetzten Leistungen im Rahmen der Begleit- bzw. Prämedikation sind gemäß Fachinformationen [36,41,46] nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die rechnerisch über das gesamte Jahr angenommene Therapie mit Cisplatin in der Obergrenze mit angebrochenen Durchstechflaschen der Natriumchloridlösung rechnet und somit den Verwurf vernachlässigt.

Der pU veranschlagt für die Wirkstoffe bzw. Therapieregime keine Kosten für die Infusionstherapie. Gemäß den Fachinformationen [32,34-37,40,41,43,44,46,47] fallen jedoch für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Binimetinib, Encorafenib, Dabrafenib und Trametinib [1,2,38,39] – Kosten im Rahmen der Infusionstherapie an.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Binimetinib, Encorafenib, Bevacizumab, Pembrolizumab, Paclitaxel und Trametinib – können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [32,34,35,38,40,41,44,46,47] und die der pU nicht veranschlagt.

Für Binimetinib, Encorafenib und Trametinib entstehen – wie vom pU korrekt angegeben – keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [48,49]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass zusätzlich zu den Angaben des pU Atezolizumab auch in der subkutanen Darreichungsform [33] verfügbar ist. Bei Verwendung dieser Darreichungsform würden sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie (mit einem Zyklus 1-mal alle 3 Wochen) in der Untergrenze keine Kosten gemäß Hilfstaxe entstehen und somit eine geringere Untergrenze entstehen als vom pU veranschlagt. Für Atezolizumab (intravenös) [32] im Rahmen einer Kombinationstherapie weist der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe ausschließlich für das 2-wöchentliche Behandlungsschema aus. Beim Heranziehen des 3- oder 4-wöchentlichen Behandlungsschemas können auch niedrigere Kosten gemäß Hilfstaxe entstehen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Binimetinib + Encorafenib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 118 898,75 €. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen. Die jeweiligen Bewertungen der Kombinationstherapien mit Atezolizumab sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beziehen sich dabei auf die Kosten für das 1. Behandlungsjahr (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten je Folgejahr können davon abweichen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (in der Größenordnung) plausibel. Dabei ist zu beachten, dass für alle Therapieregime mit Carboplatin als Kombinationspartner die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung liegen, obwohl für Carboplatin eine wirtschaftlichere Stückelung als vom pU veranschlagt zur Verfügung steht (siehe Abschnitt II 2.3).

Für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Dabrafenib und Trametinib – können Kosten für die Infusionstherapie angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt. Zudem können für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Bevacizumab, Pembrolizumab und Trametinib – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen (z. B. Kosten für Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Lediglich für Trametinib entstehen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Dabrafenib und Trametinib – können die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe abweichen. Zudem fallen mit der subkutanen Darreichungsform für Atezolizumab [33] in der Untergrenze sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Für Atezolizumab (intravenös) [32] im Rahmen der Kombinationstherapie können je nach Behandlungsschema auch niedrigere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Binimetinib + Encorafenib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	118 898,75	0	0	118 898,75	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Dabrafenib + Trametinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	124 046,59	0	0	124 046,59	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Dabrafenib und Pembrolizumab fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Für Pembrolizumab können die Kosten gemäß Hilfstaxe abweichen.
Pembrolizumab ^b		90 051,96	0	870,00–1740,00	90 921,96–91 791,96	
Atezolizumab ^{b, c}		67 767,78 ^d –71 591,78 ^e	0	1300,00 ^f –2610,00 ^e	69 507,78 ^d –74 201,78 ^e	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Zudem fallen in der Untergrenze bei Verwendung der subkutanen Darreichungsform von Atezolizumab [33] keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Cemiplimab		84 068,10	0	1740,00	85 808,10	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{b, g, h}	(siehe oben)	135 859,99 ^l – 136 634,03 ^j	32,88 ^l – 152,61 ⁱ	3010,00 ^{l, j}	139 014,02 ^l – 139 683,75 ^j	Die Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Bei der Auswahl anderer Kombinationen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie können abweichende Kosten entstehen.
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^{b, g}		110 800,94 ^k – 117 535,09 ^l	121,22 ^l – 474,85 ^k	4350,00 ^{k, l} – 5220,00 ^{k, l}	115 535,33 ^k – 122 917,92 ^l	Die Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{b, c, g, h}		112 105,29 ^d – 156 852,72 ^e	81,22– 136,99	5150,00 ^e – 5550,00 ^e	117 336,51 ^d – 162 539,71 ^e	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Atezolizumab je nach Darreichungsform [32,33] oder Behandlungsschema [32] auch niedriger liegen. Zudem können die vom pU dargestellten Kosten gemäß Hilfstaxe in Abhängigkeit vom Zuschlag je Zubereitung abweichen.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^{b, c, g, h}		79 552,46 ^d – 89 268,80 ^e	0	4210,00 ^e – 5010,00 ^e	83 762,46 ^d – 94 278,80 ^e	

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Dabrafenib + Trametinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	124 046,59	0	0	124 046,59	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Dabrafenib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Es ist korrekt, dass keine Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen.
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^{b, g}		110 800,94 ^k – 117 535,09 ^l	121,22 ^l – 474,85 ^k	4350,00 ^{k, l} – 5220,00 ^{k, l}	115 535,33 ^k – 122 917,92 ^l	Die Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Atezolizumab ^{b, c, m}		67 767,78 ^d – 71 591,78 ^e	0	1300,00 ^f – 2610,00 ^e	69 507,78 ^d – 74 201,78 ^e	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Zudem fallen in der Untergrenze bei Verwendung der subkutanen Darreichungsform von Atezolizumab [33] keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{b, c, g, h}	(siehe oben)	112 105,29 ^d – 156 852,72 ^e	81,22– 136,99	5150,00 ^e – 5550,00 ^e	117 336,51 ^d – 162 539,71 ^e	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Atezolizumab je nach Darreichungsform [32,33] oder Behandlungsschema [32] auch niedriger liegen. Zudem können die vom pU dargestellten Kosten gemäß Hilfstaxe in Abhängigkeit vom Zuschlag je Zubereitung abweichen.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^{b, c, g, h}		79 552,46 ^d – 89 268,80 ^e	0	4210,00 ^e – 5010,00 ^e	83 762,46 ^d – 94 278,80 ^e	
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{b, g, h}		135 859,99 ^d – 136 634,03 ⁱ	32,88 ⁱ – 152,61 ⁱ	3010,00 ^{i, j}	139 014,02 ⁱ – 139 683,75 ^j	
Dabrafenib + Trametinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie (Fragestellung 3)	124 046,59	0	0	124 046,59	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Dabrafenib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Es ist korrekt, dass keine Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen. c. für Atezolizumab beziehen sich die Angaben des pU jeweils auf die minimalen bzw. maximalen Kosten separat je Kostenart d. basierend auf dem 3-wöchentlichen Behandlungsschema [32] e. basierend auf dem 2-wöchentlichen Behandlungsschema [32] f. basierend auf dem 4-wöchentlichen Behandlungsschema [32] g. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 h. Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich jeweils auf das 1. Behandlungsjahr; die Kosten im Folgejahr weichen ab. i. mit Cisplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie j. mit Carboplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie k. mit Cisplatin als platinhaltige Chemotherapie l. mit Carboplatin als platinhaltige Chemotherapie m. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology – Group Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert, dass im Versorgungsalltag aufgrund verschiedener Faktoren wie Kontraindikationen gemäß Fachinformationen [1,2], Therapieabbrüchen, der Testung auf molekulare Veränderungen, vorhandenen Therapiealternativen oder anderen Einflussgrößen nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Binimetinib + Encorafenib infrage kommt, diese auch erhalten. Angesichts der kontinuierlichen Veränderungen in der Versorgung lasse sich jedoch keine belastbare Prognose über den erwarteten Versorgungsanteil treffen.

II 3 Literatur

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

1. Pierre Fabre Pharma. Binimetinib (Mektovi) [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Pierre Fabre Pharma. Encorafenib (Braftovi) [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergaengene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?blob=publicationFile.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
6. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
7. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9824/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_TrG.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9885/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-935_TrG.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-29-und-a23-31_tremelimumab-und-durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

13. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (NSCLC, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 01.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-37_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3095/2017-10-19_AM-RL-XII_Trametinib_D-284_BAnz.pdf.
16. Novartis Pharma. Dabrafenib (Tafinlar); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/289/#tab/dossier>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
19. Garassino MC, Oskar S, Arunachalam A et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes of First-Line Immunotherapy Among Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC Harboring BRAF, MET, or HER2 Alterations. JTO clinical and research reports 2023; 4(10): 100568. <https://doi.org/10.1016/j.itocrr.2023.100568>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Monatswerte Januar-November 2023) [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht; Stand 21.12.2023 [online]. 2023. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023.html?view=main[Print]).
22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 25.11.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-17_dabrafenib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
24. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3574-3579. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.9638>.
25. Cardarella S, Ogino A, Nishino M et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(16): 4532-4540. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0657>.
26. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152: 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
27. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
28. Food and Drug Administration. TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use [online]. 2024 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202806s006lbl.pdf.
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
30. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 2017 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf.

32. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1 200 mg [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021700>.
33. Roche Registration. Atezolizumab (Tecentriq SC 1875mg) [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
34. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022541>.
35. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013182>.
36. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/012010>.
37. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021480>.
38. Novartis Europharm. Fachinformation Tafinlar 50 mg Hartkapseln, Tafinlar 75 mg Hartkapseln [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014892>.
39. Novartis Pharma. Fachinformation Mekinist 0,5 mg Filmtabletten, Mekinist 2 mg Filmtabletten [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/020822>.
40. Regeneron Ireland Designated Activity. Fachinformation LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024319>.
41. Stadapharm. Fachinformation Pemetrexed STADA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/30c38d35-cb8a-41f7-8113-cc3c5c22b9c1.pdf>.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
43. Mabxience Research. Fachinformation Alymsys [online]. 2023. URL: <https://servier.de/wp-content/uploads/sites/18/2023/06/alymsys-fachinfo-2023-04.pdf?time=1686233046>.

44. Ratiopharm. Fachinformation Pazehir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2022. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/810aad5a-21ef-4c16-9026-2a9e6151a880.pdf>.
45. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
46. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/fbe5cd71-3797-489e-94da-f5edb3bd31ac.pdf>.
47. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/8a8dccda-8526-496a-b1b3-cdd50c350203.pdf>.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
49. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.