

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

Encorafenib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, fortgeschritten, BRAF-V600E-Mutation,
Kombination mit Binimetinib)

Vom 20. März 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Encorafenib (Braftovi) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	34
3.	Bürokratiekostenermittlung	38
4.	Verfahrensablauf	38

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Encorafenib (Braftovi) wurde am 1. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. August 2024 hat Encorafenib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. September 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Encorafenib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Encorafenib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Encorafenib (Braftovi) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Binimetinib:

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib
oder
- Pembrolizumab als Monotherapie
oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Atezolizumab als Monotherapie
oder
- Cemiplimab als Monotherapie
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit 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)
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
- Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Binimetinib:

- 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 ≥ 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)
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
- Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Binimetinib:

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen neben dem zu bewertenden Arzneimittel die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin sowie die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Ipilimumab, Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab, Tislelizumab, Tremelimumab und die Proteinkinase-Inhibitoren Afatinib, Dabrafenib, Erlotinib, Nintedanib und Trametinib zur Verfügung.

Für eine weitere molekular stratifizierte Therapie zugelassene Wirkstoffe (gegen ALK, EGFR, HER2, KRAS, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) wurden nicht berücksichtigt.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib (Beschluss vom 02.10.2016)
- Atezolizumab (Beschlüsse vom 16.03.2018, 02.04.2020, 19.11.2021 und 05.01.2023)
- Cemiplimab (Beschlüsse vom 20.01.2022 und 19.10.2023)
- Dabrafenib (Beschluss vom 19.10.2017)
- Durvalumab (04.04.2019 und 05.0.2023)
- Ipilimumab (Beschluss vom 03.06.2021)
- Nintedanib (Beschluss vom 18.06.2015)
- Nivolumab (Beschlüsse vom 02.10.2016, 03.06.2021 und 01.02.2024)
- Pembrolizumab (Beschlüsse vom 03.08.2017, 19.09.2019 und 17.10.2024)
- Trametinib (Beschluss vom 19.10.2017)
- Tremelimumab (Beschluss vom 05.10.2023)
- Ramucirumab (Beschlüsse vom 01.09.2016 und 02.08.2020)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial-karzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, weshalb Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Zudem wird für die vorliegende Therapiesituation des fortgeschrittenen BRAF-V600E-mutationspositivem NSCLC therapielinienübergreifend davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie oder Lokalthherapie besteht.

Erstlinienbehandlung

Aus der vorliegenden Evidenz geht hervor, dass in der Erstlinienbehandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven NSCLC die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib zur Anwendung kommt und neben dieser zielgerichteten Therapie eine Erstlinienbehandlung entsprechend des Wildtyp-NSCLC empfohlen wird.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu den Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird die zweckmäßige Vergleichstherapie differenziert für zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen bestimmt.

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen empfehlen Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab. Daneben werden Immunchemotherapien empfohlen, wobei hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 0-1) und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG PS 2) unterschieden wird. Da die Evidenz für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2

limitiert ist, fußen die Therapieempfehlungen für Immunchemotherapien auf Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1. Innerhalb dieses definierten Rahmens kommen für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zum Einsatz.

Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.

Bei der Immunchemotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie handelt es sich um neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 08.07.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis auf der vorliegenden Evidenzlage als sachgerecht an, neben Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auch Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapien sowie in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen, wobei die Immunchemotherapien auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 eingegrenzt werden. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen werden die Therapieempfehlungen in der vorliegenden Evidenz ebenfalls in Abhängigkeit von ECOG-PS und Tumorphistologie formuliert. Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 empfiehlt die vorliegende Evidenz Kombinationstherapien aus den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab oder Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorphistologie. Innerhalb dieses definierten Rahmens können für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden.

Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.

Bei der Immunchemotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie handelt es sich um neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 08.07.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis der vorliegenden Evidenzlage als sachgerecht an, neben Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, Atezolizumab als Monotherapie sowie die Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen, wobei die Kombinations-Immunchemotherapien auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 eingegrenzt werden. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind.

Behandlung nach Erstlinientherapie

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie

Für Patientinnen und Patienten, die in der Vortherapie bereits mit einem BRAF/MEK-Inhibitor behandelt wurden, geht aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für eine Re-Therapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor hervor. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden dementsprechend keine Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt, die in der Vortherapie bereits mit einem BRAF/MEK-Inhibitor behandelt wurden. Für die derartig definierte Therapiesituation des BRAF-V600-Mutation-positiven NSCLC nach Vortherapie ohne BRAF/MEK-Inhibitor leitet sich auf Basis der vorliegenden Evidenz die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib ab.

Insgesamt sieht es der G-BA daher als sachgerecht an, für die Patientengruppe der Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation nach Erstlinientherapie allein Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss für die Patientengruppen a) und b) um „Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ und „Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie“ ergänzt.

Laut aktueller Evidenz sollen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unabhängig vom histologischen Status sowie unabhängig vom PD-L1-Status Immunchemotherapien angeboten werden. Für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC werden dabei neben Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin einhellig auch Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie benannt. Der Einsatz von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie erfolgt dabei unabhängig von der Histologie des NSCLC.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu ändern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bleibt davon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zur Studie PHAROS

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse aus der einarmigen Studie PHAROS vorgelegt.

In die derzeit noch laufende, offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie PHAROS wurden Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation eingeschlossen – 59 Patientinnen und Patienten in der Erstlinie und 39 vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Vorbehandlung umfasste eine platinbasierte Chemotherapie oder einen Anti-PD-1-Inhibitor bzw. Anti-PD-L1-Inhibitor allein oder in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder einen Anti-PD-1-Inhibitor bzw. Anti-PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer Immuntherapie (wie z. B. Ipilimumab) mit oder ohne platinbasierte Chemotherapie. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrage, sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer konnten keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich identifiziert werden, weshalb vom pharmazeutischen Unternehmer auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs im Dossier für die Nutzenbewertung verzichtet wurde.

Da die einarmige Studie PHAROS in keiner der drei Patientengruppen einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, liegen somit keine bewertbaren Daten vor.

Fazit

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Encorafenib in Kombination mit Binimetinib in der Therapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Encorafenib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie
- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für die Erstlinientherapie in den Patientengruppen a) und b) verschiedene immunologisch wirksame Wirkstoffe als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie sowie die Kombination aus

Dabrafenib und Trametinib, die speziell bei BRAF-V600-Mutation eingesetzt wird, bestimmt. Für Patientengruppe c) wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bestimmt.

Für die Bewertung wurden Ergebnisse aus der laufenden einarmigen Studie PHAROS vorgelegt. Vom pharmazeutischen Unternehmer konnten keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich identifiziert werden, weshalb vom pharmazeutischen Unternehmer auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs im Dossier für die Nutzenbewertung verzichtet wurde.

Da die einarmige Studie PHAROS in keiner der drei Patientengruppen einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, liegen somit keine bewertbaren Daten vor.

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Encorafenib in Kombination mit Binimetinib in der Therapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Es ist zu berücksichtigen, dass bei den Patientengruppen a) und b) hinsichtlich der Obergrenze von einer Unterschätzung auszugehen ist, die aus einem potenziell höheren Anteil von BRAF-V600E-Mutationen resultiert.

Bei Patientengruppe c) sind die Zahlen aufgrund einer potenziellen Vortherapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor mit Unsicherheit behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Braftovi (Wirkstoff: Encorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Dezember 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Encorafenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Wird die Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib in Betracht gezogen, muss die BRAF-V600E-Mutation mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Durvalumab wird in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie und histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen inklusive einer fünften Dosis von Tremelimumab in Woche 16.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab (s.c.) zunächst in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase in Kombination mit Bevacizumab alle drei Wochen verabreicht.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab (s.c.) in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel alle drei Wochen gegeben, woraufhin die Erhaltungsphase mit der Atezolizumab-Monotherapie alle drei Wochen folgt.

Den Fachinformationen entsprechend wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert – in Kombination mit Pemetrexed stellt die Fachinformation auf eine Dosierung von 75 mg/m² ab.

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab alle 6 Wochen und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen, wobei nach 2 Zyklen Chemotherapie die Behandlung mit 360 mg Nivolumab intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen fortgesetzt wird.

Durvalumab wird in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie und histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen inklusive einer fünften Dosis von Tremelimumab in Woche 16.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Encorafenib + Binimetinib</i>				
Binimetinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Encorafenib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monotherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Dabrafenib + Trametinib</i>				
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)²</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin</i>				

- 2 Paclitaxel wird hier als Kombinationspartner nicht berücksichtigt, da es sich bei Tumoren mit BRAF-V600E-Mutation histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt und die hier vorliegende Kombination mit Paclitaxel explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)³</i>				

3 Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin				
Cisplatin				
Paclitaxel				
Pemetrexed				
<i>Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)⁴</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10		10,0
Tremelimumab	1 x an Woche 16	1		1,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10		10,0

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

4 Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren bei nicht-plattenepithelalem NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin und unabhängig von der Tumorhistologie nab-Paclitaxel + Carboplatin. Gemcitabin wird hier als Kombinationspartner nicht berücksichtigt, da es sich bei Tumoren mit BRAF-V600E-Mutation histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt und die hier vorliegenden Kombinationen mit Gemcitabin explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Encorafenib + Binimetinib</i>				
Binimetinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Encorafenib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Dabrafenib + Trametinib</i>				
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)⁵</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0

5 *Paclitaxel wird hier als Kombinationspartner nicht berücksichtigt, da es sich bei Tumoren mit BRAF-V600E-Mutation histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt und die hier vorliegende Kombination mit Paclitaxel explizit bei Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt ist.*

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)³</i>				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin				
Cisplatin				
Paclitaxel				
Pemetrexed				
<i>Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)⁴</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10		10,0
Tremelimumab	1 x an Woche 16	1		1,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10		10,0

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Encorafenib + Binimetinib</i>				
Binimetinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Encorafenib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Dabrafenib + Trametinib</i>				
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Encorafenib + Binimetinib</i>					
Binimetinib	45 mg	90 mg	6 x 15 mg	365	2 190 x 15 mg
Encorafenib	450 mg	450 mg	6 x 75 mg	365	2 190 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren</i>					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<i>Dabrafenib + Trametinib</i>					
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 x 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)²</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2,0	2 x 1 000 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1 875 mg oder 6,0 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg
			–		–
	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg			
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg
			– 1 x 150 mg +		– 6,0 x 150 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 100 mg		12,0 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg – 1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>					
<i>Induktion</i>					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1 875 mg – 6,0 x 1 875 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
<i>Erhaltung</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
<i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie³</i>					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
<i>Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie⁴</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4,0	12,0 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12,0 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4,0 x 50 mg + 4,0 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4,0	4,0 x 1 000 mg
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	10,0	30,0 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3,0 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10,0 x 1 000 mg

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Encorafenib + Binimetinib</i>					
Binimetinib	45 mg	90 mg	6 x 15 mg	365	2 190 x 15 mg
Encorafenib	450 mg	450 mg	6 x 75 mg	365	2 190 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren</i>					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1875 mg
<i>Dabrafenib + Trametinib</i>					
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 x 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)²</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2,0	2 x 1 000 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1 875 mg oder 6,0 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg – 1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg – 1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg – 1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>					
Induktion					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1 875 mg – 6,0 x 1 875 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
Erhaltung					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie³					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
<i>Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie⁴</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4,0	12,0 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12,0 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4,0 x 50 mg + 4,0 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4,0	4,0 x 1 000 mg
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	10,0	30,0 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3,0 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10,0 x 1 000 mg

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Encorafenib + Binimetinib</i>					
Binimetinib	45 mg	90 mg	6 x 15 mg	365	2 190 x 15 mg
Encorafenib	450 mg	450 mg	6 x 75 mg	365	2 190 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Dabrafenib + Trametinib</i>					
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 x 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Binimetinib 15 mg	168 FTA	3 061,36 €	1,77 €	171,54 €	2 888,05 €
Encorafenib 75 mg	168 HKP	6 235,18 €	1,77 €	0,00 €	6 233,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	200,97 €	1,77 €	9,00 €	190,20 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	769,91 €	1,77 €	36,00 €	732,14 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	1,77 €	10,29 €	216,18 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	4 326,55 €	1,77 €	243,80 €	4 080,98 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Dabrafenib 75 mg	120 HKP	5 831,99 €	1,77 €	0,00 €	5 830,22 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
Nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	1,77 €	85,05 €	1 460,14 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	1,77 €	13,20 €	274,50 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	1,77 €	19,82 €	407,38 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Trametinib 2 mg	30 FTA	4 367,62 €	1,77 €	0,00 €	4 365,85 €
Tremelimumab 25 mg	1 IFK	1 779,95 €	1,77 €	98,36 €	1 679,82 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Tabax: 1. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Pemetrexed							
<i>2 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>							
Dexamethason ⁷ 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	24,61 €	1,77 €	1,05 €	21,79 €	6	21,79 €
Folsäure ⁸ 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,42 €	0,00 €	0,00 €	3,42 €	70	10,26 € - 17,10 €
Vitamin B12 ⁷ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1.000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	1	4,48 €
<i>17,4 Zyklen (Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie)</i>							
Dexamethason ⁷ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ⁸ 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,42 €	0,00 €	0,00 €	3,42 €	365	41,61 € - 83,22 €

⁷ Festbetrag

⁸ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Vitamin B12 ⁷ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
<i>4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie; Induktionsphase)</i>							
Dexamethason ⁷ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	12	17,36 €
Folsäure ⁸ 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,42 €	0,00 €	0,00 €	3,42 €	84	9,58 € - 19,15 €
Vitamin B12 ⁷ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	2	1,34 €
<i>10 Zyklen zu jeweils 28 Tagen Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Tremelimumab inklusive histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)</i>							
Dexamethason ⁷ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	30	43,42 €
Folsäure ⁸ 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,42 €	0,00 €	0,00 €	3,42 €	281	32,03 € - 64,07 €
Vitamin B12 ⁷ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	3	2,01 €
Paclitaxel							
<i>4 - 6 Zyklen Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i>							
Dexamethason ⁷ 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	4 - 6	30,65 €
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €		- 52,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	4 - 6	34,90 € - 52,35 €
Cimetidin ⁷ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	1,77 €	0,40 €	17,63 €	4 - 6	17,63 € - 35,26 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
<i>17,4 Zyklen (Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel sowie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)</i>							
Dexamethason ⁷ 2 x 20 mg	50 x 20 mg TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	17,4	81,51 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	17,4	121,45 €
Cimetidin ⁷ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	1,77 €	0,40 €	17,63 €	17,4	61,35 €
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese 2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	2	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2	21,79 €
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		32,58 €
<i>Hydrierung und forcierte Diurese 4 Zyklen (Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie)</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	4	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	4	54,37 €
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		65,16 €
<i>Hydrierung und forcierte Diurese 17,4 Zyklen (Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowie Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie)</i>							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	17,4	260,17 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €		- 247,05 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet

eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum

Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d

Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Encorafenib (Braftovi); Braftovi 50 mg Hartkapseln; Braftovi 75 mg Hartkapseln; Stand: Dezember 2024

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Encorafenib (Braftovi); Braftovi 50 mg Hartkapseln; Braftovi 75 mg Hartkapseln; Stand: Dezember 2024

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Encorafenib (Braftovi); Braftovi 50 mg Hartkapseln; Braftovi 75 mg Hartkapseln; Stand: Dezember 2024

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Encorafenib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Encorafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	---------------	--

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken