



## **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 Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF- V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab)**

Vom 17. Dezember 2020

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.2	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Encorafenib (Braftovi) gemäß Fachinformation .....	3
2.3	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.4	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.5	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.6	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	13
2.7	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	13
2.8	Therapiekosten.....	13
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>23</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 2. Juni 2020 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) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Juni 2020, 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 ist angezeigt: [...] in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 vorgetragene 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 Methoden<sup>1</sup> 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**

## **2.2 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Encorafenib (Braftovi) gemäß Fachinformation**

Encorafenib ist angezeigt in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## **2.3 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib in Kombination mit Cetuximab:**

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
  - Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
  - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Afibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab
  - Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab
  - Trifluridin/Tipiracil
  - 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
  - Capecitabin ± Bevacizumab
- unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die spezifische Behandlungssituation des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, sind keine Wirkstoffe explizit zugelassen. Für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach systemischer Vortherapie, welches auch BRAF-V600E-Mutationen umfasst, stehen als Monotherapie oder im Rahmen von Kombinationstherapien die Wirkstoffe Trifluridin/Tipiracil, 5-Fluoruracil (ggf. in Kombination mit Calciumfolinat), Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan, Mitomycin, Regorafenib, Bevacizumab, Ramucirumab, Aflibercept, Cetuximab und Panitumumab zur Verfügung.

zu 2.

Für das Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.

zu 3.

Für das Anwendungsgebiet des metastasierten Kolorektalkarzinoms liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

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

- Beschluss vom 1. Oktober 2020: Trifluridin/Tipiracil
- Beschluss vom 1. September 2016: Ramucirumab
- Beschluss vom 17. März 2016: Regorafenib
- Beschluss vom 15. August 2013: Aflibercept

zu 4.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die vorliegende Evidenz konkret zu Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben, ist insgesamt limitiert. Die vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten und Cochrane Reviews stellen nicht auf die konkrete Patientenpopulation der BRAF-V600-mutierten Patienten ab. In den Leitlinien wird in den Therapieempfehlungen für BRAF-V600-mutierten Patienten überwiegend auf die Erstliniensituation abgestellt. Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert jedoch die Zweitlinientherapie und darauffolgende Therapielinien.

Aufgrund der schlechten Prognose für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation empfehlen einige Leitlinien die frühzeitige Einleitung einer intensivierten Chemotherapie (z.B. mit FOLFOXIRI ± Bevacizumab). Die Evidenz zu dieser Empfehlung wird jedoch bereits in den Leitlinien als lediglich hypothesengenerierend betrachtet, da es sich dabei ausschließlich um kleinere Subgruppenanalysen handelt. Alternativ wird auch der Einschluss in eine klinische Studie empfohlen.

In Bezug auf nachfolgende Therapielinien werden in Leitlinien unter anderem der Einsatz einer Chemotherapie-Doublette in Kombination mit VEGF-Inhibitoren sowie experimentelle Verfahren erwähnt.

Insgesamt zeigt sich jedoch aus der vorliegenden Evidenz und anhand der entsprechenden Ausführungen in Leitlinien zu Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren, dass sich eine spezifische Standardtherapie für diese Patienten nach systemischer Vortherapie nicht benennen lässt. Eine BRAF-Mutation wird, laut Stellungnahme der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren, zurzeit als ein prognostischer nicht jedoch als ein prädiktiver Marker verwendet.

Somit kommen grundsätzlich jene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, die unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus einen Standard darstellen. Für die Gesamtpopulation von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, d.h. unabhängig vom BRAF-V600E-Mutationsstatus, werden in den Leitlinien für die Zweitlinie verschiedene Kombinations- oder Monotherapien unter Auswahl der Wirkstoffe 5-Fluorouracil (ggf. in Kombination mit Calciumfolinat), Capecitabin, Oxaliplatin- und/oder Irinotecan sowie VEGF- oder EGFR-Inhibitoren genannt. Dabei sollte sich die Zweitlinienbehandlung im Rahmen des sequentiellen Einsatzes aktiver Substanzen nach der Vortherapie richten. Bislang wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz für die Gesamtpopulation von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nicht nachgewiesen. In den Leitlinien wird für Patienten, die in der Erstlinie ein Oxaliplatin-haltiges Therapieregime erhalten haben, für die folgende Therapielinie standardmäßig eine Irinotecan-haltige Chemotherapie genannt und umgekehrt. Speziell für die Zweitlinientherapie liegt für die Kombinationstherapien 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX), 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI), oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) Evidenz vor. Bei herabgesetztem Allgemeinzustand können Monotherapien (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin) in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden. Der Einsatz einer Irinotecan-haltigen Monotherapie wird in den Leitlinien im Rahmen einer sequentiellen Chemotherapie nach einer Fluorouracil-Monotherapie genannt.

Zusätzlich stehen mit Aflibercept und Ramucirumab zwei weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Anti-VEGF-Therapeutika zur Verfügung, die nach vorausgegangener Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie eingesetzt werden können. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI gegenüber FOLFIRI ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. August 2013), während ein Zusatznutzen für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber FOLFIRI nicht belegt ist (Beschluss vom 1. September 2016). In mehreren Studien erzielte der Einsatz von VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab, Aflibercept oder Ramucirumab) in Kombination mit Chemotherapie in der Zweitlinie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie, weshalb der Einsatz von VEGF-Inhibitoren in der Zweitlinie für die Gesamtpopulation von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in Betracht gezogen werden sollte.

Auch EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) können in Kombination mit FOLFIRI oder Irinotecan für Patienten mit RAS-Wildtyp Tumoren zum Einsatz kommen. Gleichzeitige Mutationen von RAS- und BRAF Genen sind sehr selten und werden daher als sich gegenseitig ausschließend betrachtet. Daher wird davon ausgegangen, dass EGFR-Inhibitoren für BRAF-mutierte Tumore hier grundsätzlich angezeigt sein können. Der Stellenwert der anti-EGFR-Substanzen auch bei Vorliegen einer BRAF-Mutation ist jedoch nicht abschließend geklärt und ist zudem Gegenstand kontroverser Diskussionen in den Leitlinien. Die klinischen Experten gaben hierzu in ihren Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung an, dass Tumore mit BRAF-Mutation, in der Zweitlinie und den Folgelinien, in der Versorgungsrealität zurzeit, aufgrund fehlender spezifischer Therapien und hochwertiger Evidenz, grundsätzlich genauso behandelt werden wie Patienten ohne BRAF-Mutation. Dies beinhaltet auch den Einsatz von EGFR-Inhibitoren.

Für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom in späteren Therapielinien stehen mit Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib zwei weitere Therapieoptionen zur Verfügung, die in den Leitlinien für spätere Therapielinien empfohlen werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020).

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für Regorafenib gegenüber Best-Supportive-Care kein Zusatznutzen nachgewiesen werden (Beschluss vom 17. März 2016). Des Weiteren ist Regorafenib gegenwärtig in Deutschland außer Vertriebsverbot und steht nicht für die Regelversorgung zur Verfügung. Regorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.

Hinsichtlich der zuvor angeführten, unterschiedlichen Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen, hängt die konkrete Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Faktoren ab, zu denen regelhaft der Allgemeinzustand sowie der Art und Anzahl der Vortherapien gehören.

Somit wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der oben genannten Therapieoptionen sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien bestimmt.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
  - Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
  - 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab
  - Irinotecan
  - Trifluridin/Tipiracil
  - 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
  - Capecitabin ± Bevacizumab
- unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien.

Mit der Ergänzung der EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Panitumumab) in Kombination mit Irinotecan haltigen Therapien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie BEACON CRC für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Ergebnisse ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie BEACON CRC Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

## **2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

### Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten Zulassungsstudie BEACON CRC vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Studie herangezogen.

### Studie BEACON CRC

Bei der Studie BEACON CRC handelt es sich um eine 3-armige, offene, internationale, randomisierte Studie zum Vergleich von Encorafenib + Cetuximab und Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in den Interventionsarmen gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm. Im Kontrollarm der Studie BEACON CRC bestimmte der Prüfarzt vor der Randomisierung welche der beiden Optionen im Falle einer Zuteilung zu geben war. Da die Zulassung von Encorafenib für das neue Anwendungsgebiet nur Encorafenib + Cetuximab umfasst, ist der Interventionsarm Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung und wird im Folgenden nicht weiter beschrieben.

In die Studie BEACON CRC wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und einem BRAF-V600E-mutierten Tumor eingeschlossen, die eine Tumorprogression nach 1 oder 2 Therapieregimes im metastasierten Stadium hatten. Patienten, die 2 Vortherapien erhalten hatten, mussten zuvor Oxaliplatin erhalten oder abgelehnt haben, es sei denn, es war kontraindiziert. Eine Vorbehandlung mit RAF-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren oder EGFR-Inhibitoren war nicht erlaubt. Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) durfte zu Studienbeginn maximal 1 betragen. Es wurden 220 Patientinnen und Patienten dem Interventionsarm mit Encorafenib + Cetuximab und 221 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugewiesen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben und die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Der geplante, primäre Datenschnitt fand am 11.02.2019 statt. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse eines weiteren Datenschnitts vom 15.08.2019 herangezogen. Dieser Datenschnitt wurde auch der EMA vorgelegt, jedoch ist unklar, ob

dieser Datenschnitt von der EMA gefordert wurde. Die finale Analyse der Studie wird Ende 2021 erwartet.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

In der Studie BEACON CRC zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab.

Unter Berücksichtigung der schlechten Überlebensprognose für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren sowie dem fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadium wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde in der Studie BEACON CRC als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Die Beurteilung der Krankheits- bzw. Tumorprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien in der Version 1.1. Die primäre Analyse basiert auf der Tumorbewertung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungskomitee (BICR).

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie BEACON CRC durch die Symptomskalen des Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie mittels des Fragebogens PGIC (Patient Global Impression of Change) erhoben. Die mittels PGIC ermittelten Ergebnisse wurden wegen zu geringer Rücklaufzeiten nicht herangezogen.

Für die Symptomskalen des Fragebögen EORTC QLQ-C30 werden die vorliegenden Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, nicht herangezogen, da der Abbruch der Erhebung der Daten bei Patienten im Kontrollarm deutlich früher und häufiger auftrat als im Interventionsarm. Dadurch wurde hier potenziell die Zeit bis

zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen. Daher werden vom G-BA ausschließlich die MMRM Analysen mit den standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'g) herangezogen. Dabei bestehen jedoch Unsicherheiten, da die Endpunkterhebungen zum Behandlungsende und in der Nachbeobachtung nach 30 Tagen nicht in die MMRM-Analysen eingegangen sind.

Die MMRM Analysen zur Symptomatik zeigen für Patienten, die mit Encorafenib + Cetuximab behandelt wurden, eine relevant geringere Belastung durch das Symptom „Diarrhö“. Bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit sowie Obstipation zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der mittleren Veränderung. Die 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

### *Gesundheitszustand*

In der Studie BEACON CRC wurde der Gesundheitszustand mittels dem Fragebögen EQ-5D VAS erhoben. Die vorliegenden Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, werden nicht herangezogen, da der Abbruch der Erhebung der Daten bei Patienten im Kontrollarm deutlich häufiger und früher auftrat als im Interventionsarm. Dadurch wurde hier potenziell die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen. Daher werden vom G-BA ausschließlich die MMRM Analysen mit den standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'g) herangezogen. Dabei bestehen jedoch Unsicherheiten, da die Endpunkterhebungen zum Behandlungsende und in der Nachbeobachtung nach 30 Tagen nicht in die MMRM-Analysen eingegangen sind.

In den MMRM-Analysen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und Kontrollarm.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Morbidität zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab anhand einer relevant geringeren Belastung durch das Symptom „Diarrhö“.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BEACON CRC mittels der Funktionsskalen des Fragebögen EORTC QLQ-C30 und des Fragebogens FACT-C ermittelt. Der Fragebogen FACT-C besteht aus den Tumor-generischen Teil FACT-G sowie einem indikationsspezifischen Teil. Da die Ergebnisse des indikationsspezifischen Teils des FACT-C, aufgrund von Abweichungen vom Scoringalgorithmus, nicht verwertbar sind, wurde hier nur der Tumor-generische Teil des Fragebogens (FACT-G) herangezogen. Die vorliegenden Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, werden nicht herangezogen, da der Abbruch der Erhebung der Daten bei Patienten im Kontrollarm deutlich häufiger und früher auftrat als im Interventionsarm. Dadurch wurde hier potenziell die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Kontrollarm mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Interventionsarm verglichen. Daher werden vom G-BA ausschließlich die MMRM Analysen mit den standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'g) herangezogen. Dabei bestehen jedoch Unsicherheiten, da die Endpunkterhebungen zum Behandlungsende und in der Nachbeobachtung nach 30 Tagen nicht in die MMRM-Analysen eingegangen sind.

Es zeigen sich im Gesamtscore des Tumor-generischen Fragebogens FACT-G sowie im speziellen im Endpunkt körperliches Wohlbefinden in der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm. Die 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

In den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigt sich im Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied. Die 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

In der Gesamtschau lässt sich daher weder ein Vorteil noch ein Nachteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Encorafenib + Cetuximab ableiten.

### Nebenwirkungen

#### Unerwünschte Ereignisse (UE Gesamt)

In der Studie BEACON CRC haben ca. 98,1% der Patienten im Interventionsarm und ca. 98,4 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### Schwerwiegende UE

Hinsichtlich der von schwerwiegenden UE betroffenen Patienten zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Encorafenib + Cetuximab.

#### Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )

In der Studie BEACON CRC haben ca. 57,4 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 64,2 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis erfahren. In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein Vorteil für Encorafenib + Cetuximab.

#### Abbruch wegen UE

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts haben im Interventionsarm 12 % der Patienten und im Vergleichsarm 17,1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Encorafenib + Cetuximab.

#### Spezifische UE

Bei den Ergebnissen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Encorafenib + Cetuximab in der System Organ Class (SOC) von Erkrankungen des Haut und des Unterhautgewebes.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ausschließlich positive Effekte für Encorafenib + Cetuximab. Daher wird eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben, liegen Ergebnisse aus der Studie BEACON CRC zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen

Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Behandlung mit Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab vor.

Für das Gesamtüberleben der Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab, deren Ausmaß unter Berücksichtigung der schlechten Überlebensprognose für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren sowie dem fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadium als eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Encorafenib + Cetuximab anhand einer relevant geringeren Belastung durch das Symptom „Diarrhö“.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Encorafenib + Cetuximab ableiten.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen ausschließlich positive Effekte für Encorafenib + Cetuximab. Daher wird eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

Insgesamt wird anhand der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie BEACON CRC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Encorafenib + Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

##### Zum Verzerrungspotential der Studienergebnisse

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie BEACON CRC.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als insgesamt hoch eingestuft. Dem zugrunde liegt die fehlende Verblindung der Studie BEACON CRC sowie der Sachverhalt, dass 28 (13 %) der randomisierten Patienten im Kontrollarm und 4 (2 %) der randomisierten Patienten im Interventionsarm, also ein relevant größerer Anteil der Patienten im Kontrollarm, die Studienbehandlung nicht begonnen hat und in den Analysen aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben fehlen.

Auf Endpunktebene ergeben sich zusätzliche Unsicherheiten der Ergebnissicherheit, die sich durch die subjektive Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in einem offenen Studiendesign in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie dem Endpunkt Abbruch wegen UEs ergeben.

##### Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie BEACON CRC generiert große Unsicherheiten in der Aussagesicherheit. Irinotecan + Cetuximab sowie FOLFIRI + Cetuximab stellen zwar eine Behandlungsoption im Rahmen der patientenindividuellen Therapie dar, es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass eine Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet in der Versorgungsrealität entsprechend dem Kontrollarm behandelt würden. Damit erfüllt die Studie BEACON nur teilweise die Anforderung eines Vergleichs gegen den aktuellen Behandlungsstandard, obwohl die BRAF-Mutation der Tumore nicht als prädiktiver Faktor für die Therapiewahl herangezogen wurde.

Daher wird in der Gesamtschau die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) als Anhaltspunkt eingestuft.

## 2.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Encorafenib:

„Encorafenib ist angezeigt in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Art und Anzahl der Vortherapien unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab
- Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab
- Trifluridin/Tipiracil
- 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, offenen Studie BEACON CRC zum Vergleich von Encorafenib + Cetuximab gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm vor.

Für das Gesamtüberleben der Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung durch die Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab, deren Ausmaß unter Berücksichtigung der schlechten Überlebensprognose für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren sowie dem fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadium als eine deutliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Encorafenib + Cetuximab anhand einer relevant geringeren Belastung durch das Symptom „Diarrhö“.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Encorafenib + Cetuximab ableiten.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen ausschließlich positive Effekte für Encorafenib + Cetuximab. Daher wird eine deutliche Verbesserung bei den Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zu Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

Insgesamt wird anhand der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie BEACON CRC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Encorafenib + Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab festgestellt.

## **2.6 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Anzahl von ca. 525–1233 Patienten stellt insgesamt eine Unterschätzung dar. Diese beruht hauptsächlich darauf, dass der pharmazeutische Unternehmer für die Berechnung nur die Inzidenz, nicht aber die Prävalenz der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation heranzieht. Es ist jedoch von einer relevanten Anzahl inzidenter Fällen unter Therapie im Vorjahr auszugehen, so dass diese berücksichtigt werden müssten. Dies trifft vor allem auch deswegen zu, weil auch Patienten mit nur einer bisherigen Vortherapie vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt in seinen Berechnungen nur Patienten, die bereits mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten haben, obwohl das Anwendungsgebiet auch Patienten einschließt, die nur eine Vortherapie erhalten haben. Dies führt zu einer Unterschätzung der oberen Grenze.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in der Bestimmung des Anteilswerts der BRAF-Mutationen. Da der pharmazeutische Unternehmer hier mit den geringeren der in der Literatur vorhandenen Prozentsätze rechnet, trägt auch dies zu einer potentiellen Unterschätzung der Patientenzahlen bei.

## **2.7 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: 10. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab soll durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## **2.8 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2020).

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:

1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Encorafenib	1 x täglich	365	1	365
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				
FOLFOX 4				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	26,1	1	26,1
FOLFOX 6				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	12	1	12
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
CAPOX				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
ggf.zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab <sup>3</sup>				
FOLFIRI				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
ggf. zzgl. Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Ramucirumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Aflibercept	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1

<sup>3</sup> Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Cyramza® (Ramucirumab), Stand Mai 2016, Zaltrap® (Aflibercept), Stand Juli 2019 und Peeters et al. 2010 verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	26,1	1	26,1
Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab <sup>4</sup>				
Irinotecan Monotherapie				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
Irinotecan + Cetuximab oder Panitumumab <sup>5</sup>				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage- Zyklus	26,1	1	26,1
Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und 8-12 eines 28-Tage- Zyklus	13	10	130
5-Fluorouracil ± Bevacizumab				
5-Fluorouracil (de Gramont)				
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	26,1	2	52,2

<sup>4</sup> Peeters et al.: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921462.

Format:

<sup>5</sup> Sakai et al.: Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). Eur J Cancer. 2020 Aug;135:11-21. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.014. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526634.

Form

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
ggf.zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Capecitabin ± Bevacizumab				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Encorafenib	300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m <sup>2</sup> KOF"	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
FOLFOX 4					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	24	72 x 1.000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg		52,2 x 400 mg
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	12	12 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	12	72 x 1.000 mg
	2.400 mg/m <sup>2</sup>	4.560 mg	5 x 1.000 mg		
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup>	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	8	8 x 200 mg + 8 x 50 mg
Capecitabin	1.000 mg/m <sup>2</sup> = 1.900 mg	3.800 mg	8 x 500 mg	112	896 x 500 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) +/- Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFIRI					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	342 mg	1 x 300 mg + 2 x 40 mg	26,1	26,1 x 300 mg + 52,2 x 40 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>  2.400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg  4.560 mg	1 x 1.000 mg  5 x 1.000 mg	26,1	156,6 x 1.000 mg
ggf. zzgl. Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Ramucirumab	8 mg/kg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Aflibercept	4 mg/kg	308 mg	2 x 200 mg	26,1	52,2 x 200 mg
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2:	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
Irinotecan +/- Cetuximab oder Panitumumab					
Irinotecan Monotherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Irinotecan	350 mg/m <sup>2</sup>	665 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 34,8 x 100 mg
Irinotecan + Cetuximab oder Panitumumab					
Irinotecan	150 mg/m <sup>2</sup>	285 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +
			3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2:	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
Trifluridin/Tipiracil					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m <sup>2</sup>	65 mg	6 x 15 mg + 2 x 20 mg	130	780 x 15 mg + 260 x 20 mg
5-Fluorouracil ± Bevacizumab					
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	52,2	52,2 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1.000 mg	52,2	156,6 x 1.000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1.000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Capecitabin ± Bevacizumab					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2.375 mg	4600 mg	8 x 500 mg +  2 x 300 mg	243,6	1.948,8 x 500 mg +  487,2 x 300 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg +  2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg +  34,8 x 100 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 § 130 a 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.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Encorafenib 75 mg	168 HKP	6.775,43 €	1,77 €	393,68 €	6.379,98 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1.454,38 €	1,77 €	81,99 €	1.370,62 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	299,49 €	1,77 €	16,40 €	281,32 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Aflibercept 200 mg	1 IFK	750,23 €	1,77 €	0,00 €	748,46 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	386,74 €	1,77 €	21,35 €	363,62 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.513,90 €	1,77 €	85,42 €	1.426,71 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Capecitabin 300 mg <sup>6</sup>	30 FTA	35,18 €	1,77 €	1,98 €	31,43 €
Capecitabin 500 mg <sup>6</sup>	120 FTA	147,75 €	1,77 €	11,11 €	134,87 €
Capecitabin 500 mg <sup>6</sup>	60 FTA	85,20 €	1,77 €	6,04 €	77,39 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1.454,38 €	1,77 €	81,99 €	1.370,62 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	299,49 €	1,77 €	16,40 €	281,32 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>6</sup>	5 ILO	36,24 €	1,77 €	2,07 €	32,40 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>6</sup>	1 ILO	15,98 €	1,77 €	0,42 €	13,79 €
Folinsäure 500 mg <sup>6</sup>	10 IIL	1.885,14 €	1,77 €	153,10 €	1.730,27 €
Folinsäure 500 mg <sup>6</sup>	5 ILO	948,38 €	1,77 €	76,08 €	870,53 €
Folinsäure 500 mg <sup>6</sup>	1 ILO	195,63 €	1,77 €	15,00 €	178,86 €
Folinsäure 800 mg <sup>6</sup>	5 ILO	1.461,00 €	1,77 €	117,60 €	1.341,63 €
Folinsäure 800 mg <sup>6</sup>	1 ILO	296,70 €	1,77 €	23,20 €	271,73 €
Irinotecan 100 mg	1 IFK	191,18 €	1,77 €	8,78 €	180,63 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	559,20 €	1,77 €	71,20 €	486,23 €
Irinotecan 500 mg	1 IFK	916,16 €	1,77 €	44,08 €	870,31 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	388,99 €	1,77 €	18,41 €	368,81 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	612,19 €	1,77 €	29,28 €	581,14 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	160,50 €	1,77 €	7,29 €	151,44 €
Panitumumab 400 mg	1 IFK	2.501,51 €	1,77 €	143,28 €	2.356,46 €
Panitumumab 100 mg	1 IFK	641,42 €	1,77 €	35,82 €	603,83 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	429,79 €	1,77 €	23,80 €	404,22 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2.087,10 €	1,77 €	119,00 €	1.966,33 €
Trifluridin/Tipiracil 15 mg	60 FTA	2.289,28 €	1,77 €	0,00 €	2.287,51 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg	60 FTA	3.033,72 €	1,77 €	0,00 €	3.031,95 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020

#### 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

<sup>6</sup> Festbetrag

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.

Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix®) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

### 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 Abs. 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

### **3. Bürokratiekosten**

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 12. November 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) fand am 04. Juni 2020 eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 30. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juni 2020 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 in Kombination mit Cetuximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 9. November 2020 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juni 2020	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	3. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	17. November 2020 1. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken