

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

Beschluss vom: 17. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 17. Dezember 2020
BAnz AT 22.02.2021 B1

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2020):

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. Dezember 2020):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab gegenüber Irinotecan + Cetuximab und FOLFIRI + Cetuximab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungs- potential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Diarrhoe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei schweren und schwerwiegenden UEs sowie Abbruch wegen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-56) sofern nicht anders indiziert.

Studie BEACON CRC (unverblindete RCT): Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab		Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab		Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	220	9,3 [8,0; 11,3] 128 (58,2)	221	5,9 [5,1; 7,1] 157 (71,0)	0,61 [0,48; 0,77] < 0,001 ^a AD: 3,4 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
PFS (BICR)	220	4,3 [4,1; 5,5] 167 (75,9)	221	1,5 [1,5; 1,9] 147(66,5)	0,44 [0,35; 0,55]; <0,0001 ^a AD: 2,8 Monate
<p>a. HR [95 %-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), frühere Behandlung mit Irinotecan (ja vs. nein) und Cetuximab-Quelle (US-Zulassung vs. EU-Zulassung).</p> <p>b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. vs. = versus</p>					

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab			Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab			Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	MD [95 %-KI] ^b p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
Morbidität							
Symptomatik							
Gesundheitszu- stand (EQ-5D VAS) ^{d, e}	194	67,5 (19,0)	0,90 [-1,00; 2,80]	166	68,7 (18,6)	-2,35 [-5,15; 0,45]	3,25 [-0,13; 6,62]; 0,059
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^{f, e}							
Fatigue	190	39,8 (25,3)	1,90 [-0,34; 4,27]	167	38,5 (24,9)	4,61 [1,16; 8,05]	-2,64 [-6,77; 1,50]; 0,209
Übelkeit und Erbrechen	189	8,4 (16,4)	-0,27 [-2,02; 1,48]	167	11,5 (20,7)	4,35 [1,75; 6,94]	-4,62 [-7,75; -1,48] 0,004 Hedges'g [95 %-KI] -0,31 [-0,52; -0,11]
Schmerzen	191	33,3 (30,1)	-1,03 [-3,57; 1,51]	167	33,2 (30,3)	1,70 [-2,27; 5,67]	-2,73 [-7,44; 1,97]; 0,254
Dyspnoe	189	16,6 (25,9)	2,05 [-0,36; 4,47]	167	16,6 (24,0)	6,27 [2,78; 9,76]	-4,22 [-8,46; 0,02]; 0,051
Schlaflosigkeit	190	27,5 (31,0)	3,00 [0,12; 5,89]	167	33,1 (30,9)	-0,81 [-5,26; 3,65]	3,81 [-1,50; 9,12]; 0,158
Appetitlosigkeit	189	24,7 (30,4)	-1,57 [-4,43; 1,29]	167	25,2 (30,1)	5,15 [0,63; 9,68]	-6,72 [-12,07; -1,38]; 0,014 Hedges'g [95 %-KI] -0,27 [-0,48; -0,06]
Obstipation	190	17,0 (27,4)	-1,56 [-4,00; 0,88]	166	18,5 (29,0)	4,12 [0,46; 7,78]	-5,68 [-10,08; -1,28]; 0,012

							Hedges'g [95 %-KI] -0,28 [-0,48; -0,07]
Diarrhö	189	17,6 (24,0)	-5,24 [-7,93; -2,55]	167	16,0 (21,3)	7,37 [2,99; 11,76]	-12,61 [-17,75; -7,47]; < 0,001 Hedges'g [95 %-KI] -0,53 [-0,74; -0,31]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^d							
globaler Gesundheitsstatus	193	61,7 (20,8)	0,29 [-1,70; 2,29]	166	62,3 (21,8)	-3,62 [-6,69; -0,55]	3,92 [0,26; 7,57]; 0,036 Hedges'g [95 %-KI] 0,23 [0,02; 0,44]
körperliche Funktion	189	74,1 (20,6)	-2,59 [-4,85; -0,33]	167	75,5 (20,2)	-5,46 [-8,80; -2,12]	2,86 [-1,16; 6,89]; 0,162
Rollenfunktion	191	69,1 (29,9)	-2,42 [-5,13; 0,29]	167	72,5 (28,3)	-6,35 [-10,50; -2,19]	3,92 [-1,03; 8,88]; 0,120
emotionale Funktion	190	74,1 (21,9)	2,75 [0,61; 4,89]	167	74,3 (22,2)	0,46 [-2,68; 3,60]	2,28 [-1,51; 6,08]; 0,237
kognitive Funktion	190	84,4 (19,7)	-1,93 [-4,05; 0,19]	167	83,2 (19,1)	-2,54 [-5,64; 0,55]	0,61 [-3,14; 4,36]; 0,748
soziale Funktion	190	71,5 (26,9)	-0,29 [-2,84; 2,26]	167	74,9 (24,3)	-2,95 [-6,56; 0,67]	2,66 [-1,77; 7,08]; 0,238
FACT-C ^d							
FACT-G Gesamtscore	191	75,0 (14,9)	-0,09 [-1,67; 1,49]	165	76,0 (16,5)	-3,87 [-6,09; -1,64]	3,78 [1,05; 6,50]; 0,007 Hedges'g [95 %-KI] 0,29 [0,09; 0,50]
körperliches Wohlbefinden	193	20,5 (5,5)	-0,02 [-0,55; 0,51]	166	20,9 (5,3)	-1,64 [-2,40; -0,89]	1,62 [0,70; 2,54]; < 0,001 Hedges'g [95 %-KI] 0,37 [0,16; 0,58]

soziales / familiäres Wohlbefinden	193	22,0 (5,2)	-0,72 [-1,25; -0,20]	167	22,3 (5,3)	-1,42 [-2,15; -0,69]	0,69 [-0,20; 1,59]; 0,129
emotionales Wohlbefinden	191	16,3 (4,3)	1,19 [0,77; 1,60]	166	16,0 (5,0)	0,95 [0,34; 1,56]	0,24 [-0,50; 0,97]; 0,527
funktionales Wohlbefinden	191	16,2 (5,9)	-0,70 [-1,32; -0,08]	167	17,0 (6,1)	-1,47 [-2,38; -0,56]	0,77 [-0,33; 1,87]; 0,169

a. geschätzt per MMRM-Analyse

b. MMRM-Analyse adjustiert nach Zeit (stetig), Behandlung*Zeit und Wert zu Studienbeginn, mit Änderung im Vergleich zu Studienbeginn als abhängige Variable und unstrukturierter Kovarianzmatrix. Werte der Erhebung zu Behandlungsende und der Nachuntersuchung nach 30 Tagen gehen nicht in die Analyse ein.

c. standardisierte adjustierte Mittelwertdifferenz; wird nur dargestellt, falls die adjustierte Mittelwertdifferenz aus der MMRM-Analyse statistisch signifikant ist

d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität / einen besseren Gesundheitszustand; sind die berechneten Effekte (Intervention minus Kontrolle) positiv, bedeutet das einen Vorteil für die Intervention.

e. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine geringere Belastung durch Symptome; sind die berechneten Effekte (Intervention minus Kontrolle) negativ, bedeutet das einen Vorteil für die Intervention.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Endpunkt	Encorafenib + Cetuximab		Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab		Encorafenib + Cetuximab vs. Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Nebenwirkungen^a					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	216	0,1 [0,0; 0,1] 212 (98,1)	193	0,1 [0,1; 0,1] 190 (98,4)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	216	12,0 [6,9; n. b.] 86 (39,8)	193	5,2 [3,2; n. b.] 77 (39,9)	0,65 [0,47; 0,89]; 0,008
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	216	4,7 [3,9; 6,4] 124 (57,4)	193	1,4 [1,1; 2,1] 124 (64,2)	0,47 [0,36; 0,62]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^c					
	216	n. e. [17,5; n. b.] 26 (12,0)	193	n. e. [8,1; n. b.] 33 (17,1)	0,36 [0,21; 0,63]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
UEs	216	0,9 [0,7; 1,2] 164 (75,9)	193	0,5 [0,4; 0,6] 141 (73,1)	0,71 [0,57; 0,90]; 0,005
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	216	n. e. 7 (3,2)	193	n. e. 12 (6,2)	0,37 [0,14; 0,96]; 0,035
<p>a. Ergebnisse basieren auf der Sicherheitspopulation, das sind alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten;</p> <p>b. HR [95 %-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>c. Abbruch mindestens 1 der Komponenten</p> <p>CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 525–1235 Patienten

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: 10. Dezember 2020):

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Encorafenib	55.445,06 €
Cetuximab	72.253,26 €
Gesamt:	127.698,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab	
FOLFOX 4	
Oxaliplatin	4.425,72 €
Folinsäure	4.197,56 €
5-Fluorouracil	481,18 €
Gesamt:	9.104,46 €
Bevacizumab	37.237,13 € - 74.474,26 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab	46.341,59 € - 83.578,72 €
FOLFOX 6	
Oxaliplatin	4.425,72 €
Folinsäure	3.226,72 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
5-Fluorouracil	481,18 €
Gesamt:	8.133,62 €
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab	
CAPOX	
Oxaliplatin	5.860,64 €
Capecitabin	1.021,48 €
Gesamt:	6.882,12 €
Bevacizumab	37.478,73 €
CAPOX + Bevacizumab	44.360,85 €
FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab	
FOLFIRI	
Irinotecan	16.448,48 €
Folinsäure	7.003,31 €
5-Fluorouracil	1.014,77 €
Gesamt:	24.466,56 €
Aflibercept	39.069,61 €
FOLFIRI + Aflibercept	63.536,17 €
Ramucirumab	72.421,50 €
FOLFIRI + Ramucirumab	96.888,06 €
Bevacizumab	37.237,13 €
FOLFIRI + Bevacizumab	61.703,69 €
Cetuximab	72.253,26 €
FOLFIRI + Cetuximab	96.719,82 €
Panitumumab	77.263,57 €
FOLFIRI + Panitumumab	101.730,13 €
Irinotecan ± Cetuximab oder Panitumumab	
Irinotecan Monotherapie	21.429,32 €
Irinotecan + Cetuximab oder Panitumumab	
Irinotecan	12.690,60 €
Cetuximab	72.253,26 €
Irinotecan + Cetuximab	84.943,86 €
Irinotecan	12.690,60 €
Panitumumab	77.263,57 €
Irinotecan + Panitumumab	89.954,17 €
Trifluridin/Tipiracil	
Trifluridin/Tipiracil	42.876,08 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
5-Fluorouracil ± Bevacizumab	
5-Fluorouracil	1.014,77 €
Folinsäure	9.032,01 €
Bevacizumab	37.237,13 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab	47.283,91 €
Capecitabin ± Bevacizumab	
Capecitabin	2.700,71 €
Bevacizumab	37.478,73 €
Capecitabin + Bevacizumab	40.179,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3.699,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	24	936 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	24	1.944 €
FOLFOX 6					

Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	12	468 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
CAPOX					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1.017,90 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	39 €	2	52,2	2.035,80 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4.228,20 €
Kombinations- und Monotherapien					

Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Irinotecan (in Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2.114,10 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3.699,10 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €