

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.07.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (Studie BREAKWATER).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
CAPOX	Capecitabin/Oxaliplatin
CT	Computerchromatografie
CYP3A	Cytochrom P450, Isoform 3A
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EC+FOLFOX	Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FOLFIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektalkarzinom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFOLFOX6	Modifiziertes Regime bestehend aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMR	Mismatch-Reparatur
MS	Mikrosatellitenstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma Protoonkogen
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

Abkürzung	Bedeutung
	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir setzen uns für eine inklusive Sprache ein und möchten alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pierre Fabre Pharma GmbH
Anschrift:	Neuer Messplatz 5 79108 Freiburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pierre Fabre Médicament
Anschrift:	Les Cauquillous 81500 Lavaur Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Encorafenib
Handelsname:	Braftovi®
ATC-Code:	L01EC03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41275
Pharmazentralnummer (PZN)	14275924 14439656 14275930 14439662
ICD-10-GM-Code	C18 Bösartige Neubildung des Kolons; Übergang; C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang; C20 Bösartige Neubildung des Rektums
Alpha-ID	I29956, I29958, I29959, I29964, I29966, I25671, I29971, I29972, I134895, I29954, I23227, I18119
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX ist zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation angezeigt.	19.06.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin		

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Encorafenib ist in Kombination mit Binimetinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt.	20.09.2018
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation angezeigt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.	02.06.2020
Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.	30.08.2024
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: - Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX)±Bevacizumab - Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan/Oxaliplatin (FOLFOXIRI)±Bevacizumab - Kombinationstherapie aus Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX) ±Bevacizumab - Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI) ±Bevacizumab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Eine Beratung des G-BA fand am 08.11.2023 statt. Im Rahmen dieser Beratung bestimmte der G-BA für Encorafenib (Braftovi®) in Kombination mit Cetuximab und 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (im Folgenden EC+FOLFOX) nachfolgende zVT:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX) ±Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan/Oxaliplatin (FOLFOXIRI)±Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX) ±Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab

in Abhängigkeit des Allgemeinzustands und des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität.

Der G-BA hat die zVT unter Bezugnahme auf die Studienpopulation der Zulassungsstudie BREAKWATER festgelegt und sieht Erwachsene mit BRAF-V600E-positivem mKRK und simultaner RAS-Mutation oder unbekanntem RAS-Mutationsstatus nicht als Teil des Anwendungsgebiets. Auch geht der G-BA davon aus, dass Erwachsene mit BRAF-V600E-positivem mKRK und dMMR- oder MSI-H-Status oder diesbezüglich unbekanntem Status nicht zum Anwendungsgebiet gehören. Für eine medikamentöse Therapie mit EC+FOLFOX kommen zudem nur Patienten in Betracht, bei denen eine Behandlung mit primär kurativer Intention bzw. eine primäre Resektion nicht indiziert ist und die sich grundsätzlich für eine intensive, antineoplastische Behandlung eignen.

Pierre Fabre folgt der Vergabe der zVT und schließt sich den Ausführungen des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT an.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anhand der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsbegründende, randomisierte Phase-III-Studie BREAKWATER als für die Nutzenbewertung relevante Evidenz identifiziert.

Die Studie BREAKWATER ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von EC+FOLFOX gegenüber den Chemotherapie-Regimen FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX (im Folgenden Kontrolle 1) und FOLFIRI (im Folgenden Kontrolle 2) optional jeweils in Kombination mit Bevacizumab vergleicht.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von EC+FOLFOX gegenüber der zVT sind nachfolgend zusammenfassend in Tabelle 1-1 dargestellt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (Studie BREAKWATER)

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,49 [0,38; 0,63]; <0,0001 Medianes OS: EC+FOLFOX: 30,29 Monate Kontrolle 1: 15,15 Monate	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,59 [0,39; 0,87]; 0,0072 Medianes OS: EC+FOLFOX: 30,29 Monate Kontrolle 2: 20,30 Monate	
Morbidität		
Tumoransprechen		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,53 [0,41; 0,68]; <0,0001	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,52 [0,36; 0,75]; 0,0003	
ORR		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	RR: 1,70 [1,41; 2,05]; <0,0001	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	RR: 1,51 [1,14; 2,01]; 0,0040	
DOR		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,73 [0,49; 1,10]; 0,1344	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,70 [0,39; 1,27]; 0,2440	
Gesundheitszustand		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EQ-5D VAS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,92 [0,68; 1,27]; 0,6232	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,18 [0,72; 1,92]; 0,5135	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EQ-5D VAS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,37 [0,91; 2,07]; 0,1339	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,78 [0,91; 3,47]; 0,0875	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIC		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,91 [0,71; 1,17]; 0,4823	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,77 [0,55; 1,09]; 0,1450	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIC		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,17 [0,90; 1,50]; 0,2475	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,39 [0,95; 2,03]; 0,0896	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,91 [0,66; 1,25]; 0,5547	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,26 [0,76; 2,11]; 0,3657	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,15 [0,87; 1,52]; 0,3274	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,74 [1,09; 2,78]; 0,0191	
Krankheitssymptomatik		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30		
Fatigue		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,33 [1,04; 1,71]; 0,0221	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,74 [1,17; 2,59]; 0,0052	
Übelkeit und Erbrechen		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,97 [0,73; 1,27]; 0,7969	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,25 [0,82; 1,90]; 0,3128	
Schmerz		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,99 [0,75; 1,30]; 0,9366	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,48 [0,95; 2,31]; 0,0763	
Atemnot		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,27 [0,93; 1,73]; 0,1394	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,53 [0,94; 2,48]; 0,0829	
Schlaflosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,93 [0,69; 1,27]; 0,6535	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,03 [0,65; 1,63]; 0,8932	
Appetitlosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,13 [0,87; 1,48]; 0,3457	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,03 [1,29; 3,20]; 0,0019	
Obstipation		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,05 [0,77; 1,44]; 0,7492	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,33 [0,82; 2,16]; 0,2522	
Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,60 [0,44; 0,80]; 0,0006	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,85 [0,54; 1,34]; 0,4904	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Finanzielle Belastung</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,16 [0,85; 1,59]; 0,3581	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,84 [1,06; 3,18]; 0,0266	
<i>Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30</i>		
<i>Fatigue</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,99 [0,73; 1,33]; 0,9341	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,16 [0,73; 1,83]; 0,5250	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,86 [0,52; 1,42]; 0,5482	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,04 [0,48; 2,27]; 0,9231	
<i>Schmerz</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,36 [1,01; 1,83]; 0,0427	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,75 [1,07; 2,86]; 0,0232	
<i>Atemnot</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,02 [0,66; 1,57]; 0,9298	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,32 [0,64; 2,70]; 0,4497	
<i>Schlaflosigkeit</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,45 [1,04; 2,01]; 0,0255	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,65 [0,99; 2,73]; 0,0496	
<i>Appetitlosigkeit</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,16 [0,80; 1,68]; 0,4222	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,66 [0,90; 3,07]; 0,1030	
<i>Obstipation</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,14 [0,75; 1,73]; 0,5323	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,97 [0,53; 1,75]; 0,9127	
<i>Diarrhö</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,72 [1,10; 2,72]; 0,0170	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,27 [0,68; 2,37]; 0,4636	
<i>Finanzielle Belastung</i>		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,00 [0,66; 1,50]; 0,9942	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,12 [0,96; 4,67]; 0,0575	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,07 [0,81; 1,40]; 0,6430	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,30 [0,86; 1,98]; 0,2136	
Körperliche Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,34 [1,01; 1,76]; 0,0398	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,35 [0,89; 2,04]; 0,1550	
Rollenfunktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,03 [0,81; 1,32]; 0,7945	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,18 [0,81; 1,72]; 0,3783	
Emotionale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,93 [0,67; 1,30]; 0,6901	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,14 [0,68; 1,91]; 0,6150	
Kognitive Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,06 [0,81; 1,38]; 0,6579	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,62 [1,05; 2,48]; 0,0271	
Soziale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,09 [0,83; 1,42]; 0,5349	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,12 [0,75; 1,66]; 0,5728	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,05 [0,77; 1,44]; 0,7369	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,74 [1,02; 2,96]; 0,0389	
Körperliche Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,77 [0,54; 1,11]; 0,1592	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,80 [1,21; 6,49]; 0,0122	
Rollenfunktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,04 [0,75; 1,44]; 0,8417	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,55 [1,32; 4,91]; 0,0039	
Emotionale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,31 [0,97; 1,75]; 0,0744	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,00 [1,22; 3,30]; 0,0055	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kognitive Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,07 [0,74; 1,55]; 0,7254	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,25 [0,70; 2,23]; 0,4473	
Soziale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,00 [0,73; 1,38]; 0,9942	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,93 [1,10; 3,40]; 0,0204	
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Zusatznutzen nicht belegt
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,27 [1,05; 1,53]; 0,0129	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,57 [1,19; 2,08]; 0,0015	
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,94 [0,66; 1,34]; 0,7386	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,17 [0,68; 2,01]; 0,5713	
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,28 [0,98; 1,67]; 0,0679	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,20 [0,82; 1,78]; 0,3495	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,24 [0,72; 2,11]; 0,4378	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR:3,00 [0,92; 9,74]; 0,0546	
SUE nach SOC und PT^a		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,06 [0,01; 0,57]; 0,0009	
Schwere UE nach SOC und PT^a		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 4,40 [0,99; 19,60]; 0,0349	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,33 [0,13; 0,82]; 0,0116	
PT Lungenembolie		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,19 [0,06; 0,58]; 0,0011	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BREAKWATER		EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamt (SOC)			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,05 [1,02; 4,12]; 0,0380		
PT Anämie			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 2,70 [1,29; 5,67]; 0,0063		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 8,50 [1,16; 62,07]; 0,0113		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
PT Diarrhö			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,22 [0,06; 0,78]; 0,0108		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,12 [0,03; 0,48]; 0,0003		
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamt (SOC)			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,81 [1,15; 2,85]; 0,0092		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 3,33 [1,34; 8,29]; 0,0060		
SOC Gefäßerkrankungen			
PT Hypertonie			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,14 [0,03; 0,64]; 0,0037		
SOC Untersuchungen			
Gesamt (SOC)			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,40 [1,02; 1,93]; 0,0419		
PT Lipase erhöht			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 2,73 [1,48; 5,01]; 0,0008		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,87 [1,03; 8,01]; 0,0355		
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamt (SOC)			
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,24 [0,06; 0,95]; 0,0273		
Die Studie BREAKWATER besteht aus einem Phase 3-Teil, in dem das Oxaliplatin-basierte Backbone (FOLFOX; Kontrolle 1) – untersucht wurde und einem Kohorte 3-Teil, in dem das Irinotecan-basierte Backbone (FOLFIRI; Kontrolle 2) – untersucht wurde. Es wurden jeweils die aktuellsten Datenschnitte für die jeweiligen Studienteile herangezogen: Phase 3-Teil: 06.01.2025; Kohorte 3-Teil: 06.01.2026.			
a: Für die Analysen nach SOC und PT wurden nur SUE und schwere UE mit statistisch signifikanten Ergebnissen dargestellt.			
DOR: Dauer des Ansprechens; EC+FOLFOX: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

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

Das KRK ist eine lebensbedrohliche Erkrankung und zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen sowie zur dritthäufigsten Krebstodesursache. Die Prognose für Patienten mit KRK hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose und biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein bestimmter Mutationen ab. Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich im metastasierten Stadium und weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf. Diese molekulare Subgruppe ist durch einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf und eine deutlich verkürzte Gesamtüberlebenszeit gekennzeichnet. Das mediane Gesamtüberleben liegt im Schnitt bei etwa 12 Monaten. Es kann davon ausgegangen werden, dass die meisten dieser Patienten palliativ behandelt werden. Entsprechend stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens das oberste Therapieziel dar.

Mit der Zulassungsstudie BREAKWATER liegt für die vorliegende Nutzenbewertung eine Studie von hoher Evidenzgüte und Aussagesicherheit vor, anhand welcher die deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung mit EC+FOLFOX gegenüber einer Behandlung mit der zVT für erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation demonstriert werden konnte. Dies zeigt sich insbesondere anhand des erheblichen Überlebensvorteils unter der Behandlung mit EC+FOLFOX. Die Patienten überlebten unter EC+FOLFOX fast doppelt so lange im Vergleich zur zVT (im Median rund 15 Monate länger als unter Kontrolle 1 bzw. rund 10 Monate länger unter Kontrolle 2) und das Sterberisiko wurde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

um 51% gegenüber Kontrolle 1 bzw. um 41% gegenüber Kontrolle 2 verringert. Zudem wurde das mediane PFS im Vergleich zur zVT deutlich verlängert, einhergehend mit einem verbesserten Tumorsprechen sowie einer klinisch relevanten Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik. Die reduzierte Symptomlast spiegelt sich zudem in einer in der Gesamtschau verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des primär palliativen Therapieziels kommt bereits der Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität im vorliegenden Setting eine hohe Relevanz zu, umso bemerkenswerter ist, dass sich darüber hinaus in einzelnen Bereichen sogar Verbesserungen zeigen.

Die Verträglichkeit von EC+FOLFOX war insgesamt gut. Bei den auftretenden UE handelt es sich in der Regel um vorhersehbare und überwiegend niedriggradige UE, die zudem klinisch gut kontrollierbar sowie zeitlich von vorübergehender Natur bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbar sind. Dies spiegelt sich auch in den beobachteten Behandlungsdauern wider, die unter EC+FOLFOX im Vergleich zu den Kontrollarmen deutlich länger waren. Zudem wurden keine neuen Sicherheitssignale für Encorafenib identifiziert. Unter Berücksichtigung des klinisch relevanten Nutzens von EC+FOLFOX zur Behandlung des mKRK sind die Nebenwirkungen als beherrschbar und akzeptabel einzustufen.

Insgesamt beruht der Zusatznutzen der Therapie mit EC+FOLFOX gegenüber der zVT auf einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens, mit Vorteilen in der Verzögerung der Krankheitsprogression sowie einer Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik in Verbindung mit einer in der Gesamtschau sogar verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil ist gut, mit vorhersehbaren, klinisch gut kontrollierbaren und zeitlich vorübergehenden bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbaren Nebenwirkungen. Somit liegt für die Therapie mit EC+FOLFOX zur Behandlung erwachsener mKRK-Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT vor.

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

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

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

KRK umfassen ihrem Namen entsprechend Karzinome unterschiedlicher Lokalisationen: zum einen Karzinome des Kolons, zum anderen des Rektums. Somit werden unter dem Begriff „Kolorektales Karzinom“ die ICD-10 Codes C18–C20 zusammengefasst. Unter ICD-10 C18 werden bösartige Neubildungen des Kolons, unter C19 bösartige Neubildungen am Rektosigmoid, Übergang und unter C20 bösartige Neubildungen des Rektums verstanden.

In Deutschland stellt das KRK mit ca. 25.000 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 30.000 Neuerkrankungen bei den Männern (Jahr 2023) die zweit- (Frauen) bzw. dritthäufigste (Männer) Krebsneuerkrankung in Deutschland dar. Über die Geschlechter hinweg betrifft in etwa jede achte Krebserkrankung den Darm. Hierbei entfallen ca. 30–40% der Fälle auf Rektumkarzinome und entsprechend ca. 60–70% auf Kolonkarzinome.

Die Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet weisen bereits Fernmetastasen auf und befinden sich somit in Tumorstadium IV. Dies trifft auf etwa 15–19% der inzidenten Patienten mit KRK zu. Aber auch Patienten, die ein Rezidiv erleiden, können im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln.

Zudem tragen die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebiets eine BRAF-V600E-Mutation. BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der Patienten mit mKRK.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich entsprechend der Zulassung von Encorafenib auf die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation.

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

Patienten, die in den früheren Stadien I und II diagnostiziert werden weisen noch ein relatives 5-Jahresüberleben von ca. 94% bzw. 83% auf, bei Patienten im metastasierten Stadium beträgt

das 5-Jahresüberleben nur noch etwa 17–18%. Bei Patienten mit BRAF-V600-Mutationen ist die Überlebensrate noch weiter eingeschränkt und diese Patienten weisen eine schlechte Prognose auf. Die für diese Patienten bisher verfügbaren Therapieoptionen sind in ihrer Wirksamkeit limitiert, so dass ein hoher medizinischer Bedarf für eine wirksame Erstlinientherapie besteht.

In den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wird bei Patienten im metastasierten Stadium im Rahmen der Festlegung der Erstlinientherapie zunächst in „fitte“ und „unfitte“, d. h. für eine intensivere Chemotherapie geeignete bzw. nicht geeignete Patienten, und Patienten nach MMR/MS-Status unterschieden. Für Patienten mit nachgewiesenem MSI-H- und/oder dMMR-Status wird eine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor-Regime empfohlen. Bei Patienten mit Mikrosatellitenstabilität und/oder intakter Mismatch-Reparatur und mit gutem Allgemeinzustand, die somit für eine intensivere Chemotherapie geeignet sind, wird weiter zwischen Patienten mit RAS- und BRAF-Mutationen differenziert.

Für Patienten mit BRAF-Mutation war die optimale Erstlinientherapie bis zur Veröffentlichung der ersten Ergebnisse der Studie BREAKWATER unklar; es wurden eine Chemotherapie-Doulette ±Bevacizumab oder in Einzelfällen eine Triplette ±Bevacizumab empfohlen. Mit Veröffentlichung der ersten Studienergebnisse der Studie BREAKWATER wurden die Empfehlungen der deutschsprachigen sowie internationalen Leitlinien angepasst und die Behandlung mit EC+FOLFOX gilt als neuer Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung für mKRR-Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation.

EC+FOLFOX wird in der Praxis somit schon ab Zulassung als Standard für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit mKRR mit einer BRAF-V600E-Mutation eingesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mKRR mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	755–1.613
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRR: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Erheblich	755–1.613
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Encorafenib: 53.178,15 € Cetuximab: 90.240,23 € mFOLFOX6: 32.081,24 € <u>Gesamt: 175.499,62 €</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zu beachten ist, dass im Rahmen einer Anpassung der Arzneimittelpreisverordnung der fixe Apothekenzuschlag ab dem 01.07.2026 von bislang 8,35 € auf 9,00 € angehoben wurde. Gemäß der Bekanntmachung des GKV-Spitzenverbandes vom 08.06.2026 wurden die Festbeträge ebenfalls entsprechend angepasst. Hieraus resultieren entsprechende Preisänderungen, die in den vorgelegten Kostenberechnungen noch nicht abgebildet sind. Eine weitere Anhebung auf 9,50 € ist zum 01.01.2027 vorgesehen. c: Für Encorafenib erfolgte zum 01.06.2026 eine Preisanpassung auf 6.102,37 € (Taxe-VK). Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von Encorafenib von 53.017,12 € und für die Kombination EC+FOLFOX von 175.338,59 €. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: mFOLFOX6 ±Bevacizumab FOLFOXIRI ±Bevacizumab CAPOX ±Bevacizumab FOLFIRI ±Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	mFOLFOX6±Bevacizumab: 32.081,24 € bzw. 51.224,55 € oder 67.757,85 € FOLFOXIRI±Bevacizumab: 46.696,98 € oder 47.157,38 € bzw. 65.840,29 € oder 82.833,99 € CAPOX±Bevacizumab: 12.125,49 € bzw. 30.647,79 € oder 46.932,10 € FOLFIRI±Bevacizumab: 39.212,28 € oder 58.355,59 € oder 74.888,89 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zu beachten ist, dass im Rahmen einer Anpassung der Arzneimittelpreisverordnung der fixe Apothekenzuschlag ab dem 01.07.2026 von bislang 8,35 € auf 9,00 € angehoben wurde. Gemäß der Bekanntmachung des GKV-Spitzenverbandes vom 08.06.2026 wurden die Festbeträge ebenfalls entsprechend angepasst. Hieraus resultieren entsprechende Preisänderungen, die in den vorgelegten Kostenberechnungen noch nicht abgebildet sind. Eine weitere Anhebung auf 9,50 € ist zum 01.01.2027 vorgesehen. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die ausführlichen Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung können der Fachinformation zu Encorafenib entnommen werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Vor der Einnahme von Encorafenib müssen Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes IVD mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp, Kolorektalkarzinomen vom BRAF Wildtyp oder NSCLC vom BRAF Wildtyp verwendet werden.

Die empfohlene Dosis von Encorafenib für das vorliegende Anwendungsgebiet beträgt 300 mg (4 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Anwendung von Encorafenib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten. Blutungsereignisse Grad $\geq$ 3 sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Bei Anwendung von Encorafenib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Uveitis, Iritis und Iridozyklitis.

Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib,

einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein EKG durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls bei Patienten mit BRAF-Inhibitoren kann durch Dosisverringern, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden.

Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primäre kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können unter Encorafenib auftreten. Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung erfolgen. Zudem sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT-Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden.

Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen.

Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Encorafenib sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitors sollte mit Vorsicht erfolgen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Encorafenib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Encorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Für Encorafenib liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor.