

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 3 A

*Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und
FOLFOX zur Erstlinienbehandlung erwachsener
Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit
einer BRAF-V600E-Mutation*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	100
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des KRK	21
Tabelle 3-2: UICC-Klassifikation (7. Auflage) des KRK	22
Tabelle 3-3: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie	23
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für das Kolorektalkarzinom (ICD-10 C18–C20) in Deutschland	29
Tabelle 3-5: Anteil der Patienten im UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose des KRK	32
Tabelle 3-6: Anteil der Patienten in den UICC-Stadien I–III bei Erstdiagnose des KRK	34
Tabelle 3-7: Anteil an Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-9: Anteil an mKRK-Patienten mit ECOG-PS 0-1	38
Tabelle 3-10: Übersicht über die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-11: Prognose der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bis 2031	42
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	68
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	70
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX in der Indikation Kolorektalkarzinom	79
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX bei ausgewählten Nebenwirkungen	80

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX bei sonstigen Nebenwirkungen	83
Tabelle 3-23: Übersicht zu wichtigen Punkten in Bezug auf die Sicherheit von Encorafenib (indikationsunabhängig)	93
Tabelle 3-24: Übersicht zu den Risikominimierungsmaßnahmen	93
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2021-2023 [2]	25
Abbildung 2: Flowchart zu derzeitigen Therapieoptionen bei Patienten mit nicht primär resektablen Metastasen (modifiziert nach [5]).	28
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C18–C20, Deutschland 2021–2023).....	30
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland	37
Abbildung 5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (ICD-10 C18–C20, Deutschland 1999–2023).....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APC	Adenomatous Polyposis Coli-Protein
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Amino-Transferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AZ	Allgemeinzustand
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CAPOX	Capecitabin/Oxaliplatin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIMP	CpG-Island-Methylation-Phänotyp
CT	Computerchromatografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cuSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Haut)
CYP3A(4)	Cytochrom P450, Isoform 3A(4)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Encorafenib in Kombination mit Cetuximab
EC+FOLFOX	Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
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.
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FOLFIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan
FP	Fluoropyrimidin
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
iFOBT	Immunologischer fäkaler okkultter Bluttest
IU	International Unit

Abkürzung	Bedeutung
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KRK	Kolorektalkarzinom
LK	Lymphknoten
LLN	Lower Limit of Normal (unterhalb des Normbereichs)
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient in
LVD	Linksventrikuläre Dysfunktion
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
M	Fernmetastase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MEK	MAPK/ERK-Kinase
mFOLFOX6	Modifiziertes Regime bestehend aus 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabil
N	Lymphknotenstatus
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OAT1/3	Organic Anion Transporter 1/3 (organischer Aniontransporter 1/3)
OATP1B1/B3	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1/3 (organischer Aniontransporter Polypeptid 1B1/3)
OCT1/2	Organic Cation Transporter 1/2 (organischer Kationtransporter 1/2)
PK	Pharmakokinetisch
PPES	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Abkürzung	Bedeutung
QTc	QT interval corrected for heart rate (herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall)
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula (herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia)
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma Protoonkogen
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPED	Retinal Pigment Epithelial Detachment (Pigmentepithelabhebung)
RVO	Retinal Vein Occlusion (Netzhautvenenverschluss)
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumor
TGF	Transforming Growth Factor
TKK	Tumorregisters Kolorektales Karzinom
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis
TP53	Tumor Protein p53
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	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
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Wt	Wildtyp
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

Abkürzung	Bedeutung
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Encorafenib (Braftovi®) ist in Kombination mit Binimetinib bereits zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B (BRAF)-V600-mutiertem Melanom sowie bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation zugelassen. Des Weiteren wird Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, angewendet [1].

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX (EC+FOLFOX) zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation. Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Pierre Fabre folgt der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Kombinationstherapien 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX), 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan/Oxaliplatin (FOLFOXIRI), Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX), 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI), jeweils mit oder ohne Bevacizumab in Abhängigkeit des Allgemeinzustands sowie des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Eine G-BA-Beratung fand am 08.11.2023 statt. Im Rahmen dieser Beratung bestimmte der G-BA folgende zVT für EC+FOLFOX [2]:

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. Basierend darauf wurden Kriterien definiert, die im Folgenden näher erläutert werden.

Patienten mit BRAF-V600E-positivem mKRK und simultaner RAS-Mutation

Der G-BA sieht Erwachsene mit BRAF-V600E-positivem mKRK und simultaner Rat Sarcoma Protoonkogen (RAS)-Mutation oder unbekanntem RAS-Mutationsstatus nicht als Teil des

Anwendungsgebiets. Diese Einschätzung wird geteilt, da simultane Mutationen der RAS- und BRAF-Gene mit einer sehr geringen Häufigkeit von etwa 0,001% auftreten und als sich gegenseitig ausschließend betrachtet werden [3]. Vor diesem Hintergrund wird angenommen, dass Patienten mit solchen simultanen Mutationen nicht Teil des Anwendungsgebiets sind.

Patienten mit BRAF-V600E-positivem mKRK und dMMR- oder MSI-H-Status

Auch geht der G-BA davon aus, dass Erwachsene mit BRAF-V600E-positivem mKRK und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)- oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H)-Status oder diesbezüglich unbekanntem Status nicht zum Anwendungsgebiet gehören. Obwohl das in der Fachinformation definierte Anwendungsgebiet diese Patientengruppe nicht explizit ausschließt, wird unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen davon ausgegangen, dass Patienten mit dMMR- oder MSI-H-Status für die Behandlung mit EC+FOLFOX nicht in Frage kommen. Diese Einschätzung basiert auf der Leitlinienempfehlung vor Einleitung einer Erstlinientherapie im metastasierten Stadium das molekulare Tumorprofil (dMMR/MSI, RAS- und BRAF-Mutationen) zu bestimmen [3]. Der Therapiealgorithmus der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom zeigt, dass dann auf Basis des dMMR-/MSI-H-Status die initiale Therapieentscheidung für einen Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab oder Nivolumab/Ipilimumab) erfolgt. Das entspricht auch den Empfehlungen weiterer nationaler und internationaler Leitlinien [3-7]. Diese Patienten stellen somit keine Teilpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet dar. Patienten mit intakter MMR und/oder mikrosatellitenstabilem Status, für welche Checkpoint-Inhibitoren nicht indiziert sind, sollen basierend auf Allgemeinzustand und BRAF-Testung andere Therapieoptionen erhalten [3].

Patienten mit mKRK im Anwendungsgebiet befinden sich im palliativen Setting

Die Behandlung von Patienten im Stadium IV eines Kolorektalkarzinoms (KRK) verfolgt nicht mehr ausschließlich palliative Ziele. Basierend auf aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wird im metastasierenden KRK (Stadium IV) unterschieden zwischen Patienten mit primär resektablen und primär nicht-resektablen Metastasen. Bei resektabler Tumormanifestation und günstiger Risikokonstellation soll primär die Metastasenresektion angestrebt werden. Dennoch ist die Therapieintention bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV weiterhin palliativ. Sofern eine primäre Resektion nicht möglich ist, wird leitliniengemäß eine (intensive) medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Tumorbiologie empfohlen [3-7]. Entsprechend der Einschätzung des G-BA wird daher angenommen, dass für eine medikamentöse Therapie mit EC+FOLFOX im vorliegenden Anwendungsgebiet nur Patienten in Betracht kommen, bei denen eine Behandlung mit primär kurativer Intention bzw. eine primäre Resektion nicht indiziert ist.

Patienten im Anwendungsgebiet eignen sich für eine intensive, antineoplastische Therapie

Auch der Einschätzung des G-BA, dass Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine intensive, antineoplastische Behandlung geeignet sein sollten, wird gefolgt. Dies entspricht auch aktuellen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen [3-5, 7].

Zusammenfassend schließt sich Pierre Fabre somit den Ausführungen des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT an.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA, aktuellen Leitlinien sowie der Fachinformation.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2026) - Encorafenib. 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2023-B-239. 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.1, 2026, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2026. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.1.pdf. [Zugriff am: 03.03.2026]
4. Hofheinz R-D, Borner M, Eisterer W, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2026. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.05.2026]
5. Cremolini C, Chalabi M, Elez E, Fassin M, Gelli M, Goere D, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2026.

6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Colon Cancer, Version 2.2026. 2026.
7. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Eisterer W, Faber G, Folprecht G, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2026. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.05.2026]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 (Weltgesundheitsorganisation [WHO]-Klassifikation ICD-10 [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision]) C18 – C20 zusammengefasst [1]. Unter ICD-10 C18 werden bösartige Neubildungen des Kolons, unter C19 bösartige Neubildungen am Rektosigmoid, Übergang und unter C20 bösartige Neubildungen des Rektums verstanden. Epidemiologische Daten werden in den offiziellen Krebsregistern allerdings oft mit Analkarzinomen (ICD-10 C21, bösartige Neubildungen des Anus und des Analkanals) zusammengefasst, wobei diese nur etwa 1–2% der Erkrankungen ausmachen [2]. Da sich Analkarzinome aber hinsichtlich der Pathogenese und Risikofaktoren von KRK unterscheiden, werden sie hier im Folgenden nicht dargestellt.

Das KRK zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen [2]. Mit ca. 25.000 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 30.000 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2023 stellt das KRK die zweit- (Frauen) bzw. dritthäufigste (Männer) Krebsneuerkrankung in Deutschland dar [2]. Über die Geschlechter hinweg betrifft in etwa jede achte Krebserkrankung den Darm; so erkrankt ca. eine von 18 Frauen und einer von 15 Männern im Laufe ihres Lebens an einem KRK [2]. Hierbei entfallen ca. 30–40% der Fälle auf Rektumkarzinome und entsprechend ca. 60–70% auf Kolonkarzinome [3, 4].

Definiert wird das Rektumkarzinom von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) als ein Tumor, dessen unterer (aboraler) Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist (gemessen mit einem starren Rektoskop) [3, 5]. Hierbei wird weiterhin in Rektumkarzinome des oberen Rektumdrittels (12–16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6–<12 cm) und des unteren Rektumdrittels (<6 cm) unterteilt [5]. In den USA hingegen werden andere Grenzwerte angegeben: So zählen dort Tumore, die mehr als 12 cm von der Anokutanlinie entfernt sind, als Kolonkarzinome und entsprechend Tumore, die 12 cm und weniger entfernt sind, als Rektumkarzinome [5].

Darüber hinaus hat sich eine weitere Einteilung der KRK nach der Seitenlokalisation des Primärtumors etabliert [5]. Retrospektive Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Lokalisation des Primarius sowohl prognostische als auch therapeutische Relevanz hat. Dies wird gestützt durch präklinische Daten bezüglich der Genmutations- und Genexpressionsmuster. Als Trennlinie für die Seiteneinteilung wird in der Mehrzahl der Publikationen die splenische Flexur betrachtet. Anatomisch würde man die Linie jedoch zwischen den proximalen zwei Dritteln und dem distalen Drittel des Colon transversum ziehen. Rechtsseitige Tumoren sind seltener als linksseitige (30 vs. 70%). Rechtsseitige Tumoren weisen zudem eine höhere Mutationslast und Immunogenität auf. Molekularbiologisch finden sich bei diesen Tumoren häufiger ein CpG-Insel-Methylierungs-Phänotyp (CIMP), BRAF-Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität (MSI).

Seit etwa 20 Jahren sinken die Inzidenzen des KRK. Dies ist wahrscheinlich auf das 2002 eingeführte Koloskopie-Screening zur Früherkennung zurückzuführen [5]. Damit haben Männer und Frauen ab 50 Anspruch auf zwei Früherkennungskoloskopien (Darmspiegelungen) im Mindestabstand von zehn Jahren. Außerdem kann ein immunologischer Test (immunologischer fäkaler okkult Bluttest [iFOBT]) auf okkulte Blutspuren im Stuhl durchgeführt werden [2, 6, 7]. Mit dem Krebsfrüherkennungsprogramm konnte gezeigt werden, dass die Vorsorge nachweislich zu einer reduzierten Sterblichkeit führt [5, 8]. Für die kommenden Jahre wird eine im Wesentlichen gleichbleibende bis leicht fallende Neuerkrankungsrate erwartet (Siehe Abschnitt 3.2.4).

Ätiologie und Verlauf

KRK sind multifaktorielle Erkrankungen mit diversen Ursachen. Nichtsdestotrotz können bestimmte Risikofaktoren identifiziert werden, die zur Entstehung von Darmkrebs beitragen; hierbei werden exogene (Umwelt-) und endogene (genetische) Faktoren unterschieden [9, 10]. Generell steigt das Risiko an Darmkrebs zu erkranken mit dem Alter an (siehe auch Abschnitt 3.2.3) [2, 5].

Mit ca. 75–85% handelt es sich bei der Mehrheit der KRK um sporadisch auftretende Karzinome [11, 12]. Hierfür werden exogene Faktoren wie Rauchen und hoher Alkoholkonsum, Übergewicht und Bewegungsmangel sowie eine ballaststoffarme und fettreiche Ernährung verantwortlich gemacht [3-5, 10, 13]. Menschen, die an Typ-2-Diabetes oder an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden, haben laut Studien ein höheres Risiko, an KRK zu erkranken, genauso wie Menschen, die viel rotes Fleisch und verarbeitete Wurstwaren verzehren [5, 10]. Eine ballaststoff- und vitaminreiche Ernährung und ein aktiver Lebensstil hingegen scheinen das Risiko zu senken [5, 10]. Etwa 20% der KRK treten familiär gehäuft auf, ohne dass eine konkrete genetische Prädisposition identifiziert werden kann [5, 12].

Monogen erbliche KRK sind selten und werden bei weniger als 5% der betroffenen Patienten beobachtet [3-5]. Hierzu zählen das hereditäre nicht Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom (HNPCC)/Lynch-Syndrom oder die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP), die attenuierte FAP, das Peutz-Jeghers-Syndrom oder das Cowden-Syndrom [3, 4].

Die Entstehung eines KRK verläuft oft über mehr als zehn Jahre und beruht meist auf der Entwicklung gutartiger Vorläufer, sogenannter Polypen, die dann zu einem Adenom

fortschreiten [10]. Dieses Adenom kann sich im Laufe der Zeit zu einem KRK entwickeln; entsprechend wird dieser Prozess als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet [10]. Alternativ zur Adenom-Karzinom-Sequenz existiert die serratierte Karzinogenese [12, 14]. Es wird geschätzt, dass ca. 15–30% aller KRK aus serratierten Polypen entstehen. Diese zeichnen sich durch ein „gezähntes“ histologisches Erscheinungsbild aus. Es existieren aber auch Mischtypen, die molekulare Charakteristika beider Entstehungswege tragen [12, 14].

Charakterisiert werden beide Wege der Karzinomentstehung durch spezifische genetische und epigenetische Veränderungen sowie typische klinische und histologische Merkmale und mögliche Veränderungen in der mikrobiologischen Konstellation der Darmflora [12, 14, 15]. In den meisten Fällen ist eine Akkumulation verschiedener genetischer und epigenetischer Veränderungen, die mit dem Verlust der genomischen Stabilität einhergehen, für die Entwicklung eines Karzinoms verantwortlich [12, 16, 17]. Schrittweise akkumulieren Mutationen, die zum einen die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z. B. Adenomatous Polyposis Coli-Protein [APC], Tumor Protein p53 [TP53]) und zum anderen die Aktivierung von Onkogenen (z. B. RAS, Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors [EGFR], Transforming Growth Factor [TGF] α) nach sich ziehen [10, 18, 19]. Allerdings sind bestimmte Mutationen mit entweder der serratierten Karzinogenese oder der Adenom-Karzinom-Sequenz assoziiert. Die Schlüsselmutation für die serratierte Karzinogenese liegt im BRAF-Gen, außerdem liegen meist Promotor (CpG)-Methylierungen und eine hohe MSI vor, während Mutationen im APC-, TP53 oder Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS)-Gen mit der Adenom-Karzinom-Sequenz assoziiert sind [5, 12, 14].

Auslöser für die genannten Mutationen können sowohl endogene als auch exogene Faktoren sein [16].

Symptome

Das KRK verläuft in den frühen Stadien asymptomatisch [5]. Dies führt dazu, dass Darmkrebs oft erst in späten Stadien diagnostiziert wird. Allerdings werden mit dem 2002 eingeführten Darmkrebsscreening nun auch vermehrt frühe Stadien und Vorstufen des KRK diagnostiziert [2, 20]. Treten dann Beschwerden bei den betroffenen Patienten auf, können diese in lokale und Allgemeinsymptome aufgeteilt werden. Zu den lokalen Beschwerden zählen das Auftreten von Blut oder Schleim im Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten wie das Auftreten von Durchfällen und Verstopfungen, oft auch im Wechsel. Außerdem werden häufig Abdominal-Schmerzen oder -Krämpfe berichtet. Schwere Komplikationen wie das Auftreten eines Ileus oder einer Darmperforation erfordern eine Notfalloperation, da sie unter Umständen tödlich verlaufen können [5]. Unter Allgemeinsymptomen werden Beschwerden wie eine ungewollte Gewichtsabnahme, Leistungsabfall, Kurzatmigkeit, Symptome der Anämie wie Blässe oder eine reduzierte Belastbarkeit oder auch paraneoplastische Symptome zusammengefasst [3-5, 21].

Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung

Der Fortschritt der Erkrankung wird anhand der international einheitlichen Tumor-Nodus-Metastasis (TNM)-Klassifikation beschrieben, bestimmt durch die UICC [3-5]. T steht hierbei für Tumor und klassifiziert die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (Tumor in situ, T1–

T4). N beschreibt den Lymphknotenstatus, d. h. die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N0–N4); M gibt das Vorhandensein von Fernmetastasen an (M0 keine Fernmetastasen, M1 mindestens eine Fernmetastase) (siehe Tabelle 3-1) [11]. Basierend auf diesen Angaben wird das KRK in die Stadien 0–IV eingeteilt (siehe Tabelle 3-2) [3-5].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des KRK

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N – Regionale Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)

T – Primärtumor	
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum
KRK: Kolorektalkarzinom; M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Tumor; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis Klassifikation	
Quelle: [11]	

Tabelle 3-2: UICC-Klassifikation (7. Auflage) des KRK

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
IIIB	T3-4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T2-3	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T1-2	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
IIIC	T4a	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T3-T4a	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a (Fernmetastasen in einem Organ oder einer Lokalisation ohne Peritonealbefall)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall)
IVC	jedes T	jedes N	M1c (Peritonealbefall mit oder ohne Fernmetastasen in anderen Organen oder Lokalisationen)
KRK: Kolorektalkarzinom; LK: Lymphknoten; M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Tumor; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			
Quelle: [3-5]			

Beim Rektumkarzinom wird zusätzlich eine Unterteilung hinsichtlich des Abstands des kaudalen Endes des Primärtumors vorgenommen (siehe Tabelle 3-3). Allerdings unterscheiden sich die angegebenen Abstände zur Klassifizierung in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und der UICC geringfügig (Tabelle 3-3; [3]).

Tabelle 3-3: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie

Klassifikation	UICC	ESMO
Unteres Rektumdrittel	<6 cm	<5 cm
Mittleres Rektumdrittel	>6–12 cm	>5–10 cm
Oberes Rektumdrittel	>12–16 cm	>10–15 cm
ESMO: Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: [3]		

Das hier vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit mKRK, also Patienten, die bereits Fernmetastasen aufweisen und sich damit in Stadium IV befinden.

Molekularpathologische Charakterisierung

Bei der Diagnose des kolorektalen Karzinoms werden bestimmte Mutationen analysiert, da sie der prognostischen Einschätzung dienen und bei der Wahl der Therapie Berücksichtigung finden [3-5]. Bei Erstdiagnose sollte bei allen KRK das Vorliegen einer dMMR bzw. einer MSI untersucht werden [5].

Die Untersuchung auf Mutationen in den RAS-Genen N-RAS und KRAS sowie im BRAF-Gen wird vor dem Einleiten einer medikamentösen Systemtherapie in der metastasierten Situation gefordert. Bei Nachweis einer Mutation soll im Befund der exakte Mutationstyp angegeben werden. Ca. 50% der Patienten mit mKRK tragen eine RAS-Mutation [5]. Analysiert wird hierbei entweder Primärtumor- oder Metastasengewebe.

Die RAS-Familie umfasst die vier cytoplasmatischen RAS-Proteine H-Ras, K-Ras4a, K-Ras4b und N-Ras [22]. Es handelt sich um Guanosintriphosphatasen, die zur intrazellulären Signalweiterleitung und der Aktivierung von Genen, die die Proliferation, Differenzierung oder das Überleben von Zellen fördern, beitragen [22, 23]. RAS-Gene sind die am häufigsten mutierten Onkogene bei Krebserkrankungen; vor allem KRAS-Mutationen spielen beim KRK eine Rolle [24]. Mutationen im RAS-Signalweg resultieren u. a. in erhöhter Proliferation, Angiogenese sowie in reduzierter Apoptose [22].

Die beiden Hauptsignalwege, an denen RAS-Proteine beteiligt sind, sind der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und der Phosphoinositid-3-Kinase-Signalweg [23]. Binden Wachstumsfaktoren wie der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) an Tyrosin-Kinase-

Rezeptoren wie EGFR, wird der MAPK-Signalweg aktiviert. Über die Rekrutierung verschiedener Adapterproteine und Guanosintriphosphat-Austauschfaktoren wird RAS aktiviert, was wiederum zu einer Aktivierung der Serin-Threonin-Protein-Kinase RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) (Isoformen A–C) führt. Im Anschluss phosphoryliert und aktiviert RAF die MAPK/ERK-Kinase (MEK), was wiederum die Phosphorylierung und Aktivierung der Kinase Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) auslöst. Letztendlich werden diverse Transkriptionsfaktoren aktiviert, was die Aktivierung verschiedener Zielgene bewirkt [25, 26].

Die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebiets tragen eine BRAF-V600E-Mutation. BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der Patienten mit mKRK; in den meisten Fällen ist Kodon 600 betroffen, in seltenen Fällen Kodon 594 und 596. Patienten mit BRAF-Mutationen in den Kodons 594 und 596 weisen eine verlängerte Lebenszeit im Vergleich mit BRAF-Wildtyp- und BRAF-V600E-Patienten auf, wobei Patienten mit BRAF-V600-Mutationen eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung haben [5, 27]. Durch die V600E-Mutation ist die BRAF-Kinase konstitutiv aktiv, was zu einem dauerhaft aktivierten MAPK-Signalingweg führt und zu einer erhöhten Proliferation der Tumorzellen [28]. Gleichzeitige Mutationen von RAS- und BRAF-Genen sind sehr selten (0,001%) und werden daher als sich gegenseitig ausschließend betrachtet [5].

Über zwei Drittel der BRAF-V600E-Tumore entstehen im rechten Kolon und sind mit dem Auftreten von MSI assoziiert [29].

Zielpopulation für die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX: Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie.

EC+FOLFOX ist zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation zugelassen. Für diese Patienten steht somit erstmals ein zielgerichteter Therapiestandard bei der Erstlinienbehandlung zur Verfügung.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, zählt das KKR in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen [2]. Obwohl die 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten der betroffenen Patienten im Vergleich zu anderen Tumorentitäten im mittleren Bereich liegen, stellt Darmkrebs aufgrund der hohen Inzidenz die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar [2].

Prognose

Die Prognose der Patienten mit KRK hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose und biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein diverser Mutationen ab [3-5]. Weisen Patienten, die in den früheren Stadien I und II diagnostiziert werden, noch ein relatives 5-Jahresüberleben von ca. 94% bzw. 83% auf, so beträgt es im metastasierten Stadium nur noch etwa 17–18% (siehe Abbildung 1, [2]).

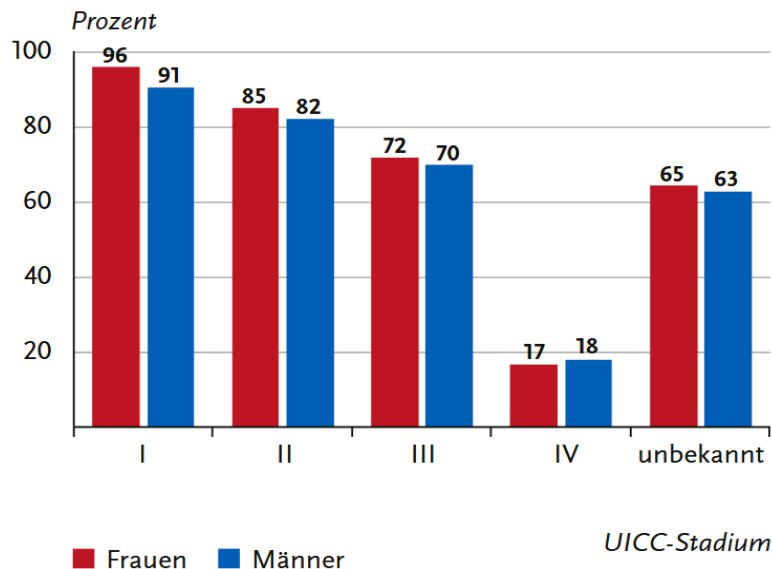


Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2021-2023 [2]

ICD-10; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Bei den Mutationen spielen, wie in Abschnitt 3.2.1 bereits erwähnt, neben dMMR/MSI-H vor allem RAS- und BRAF-Mutationen eine Rolle. Sowohl nationale als auch internationale Leitlinien sehen die BRAF-Testung bei Patienten mit mKRK vor [3-5, 30, 31].

Die Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet weisen bereits Fernmetastasen auf und befinden sich damit in Tumorstadium IV. Dies trifft auf etwa 15–19% der inzidenten Patienten mit KRK zu (siehe Abschnitt 3.2.3). Aber auch Patienten, die ein Rezidiv erleiden, können im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln [32]. Als einer der ersten Schritte bei der Wahl der Therapie sollte neben der Beurteilung des Allgemeinzustands des Patienten geklärt werden, ob sich dieser in einer palliativen oder kurativen Behandlungssituation befindet [5]. Ist der Tumor resektabel oder potenziell resektabel, besteht prinzipiell die Option einer kurativen Therapie. Besteht hingegen eine Oligometastasierung oder ist der Tumor nicht resektabel, befindet sich der Patient in einer palliativen Therapiesituation [5]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die meisten Patienten im Stadium IV palliativ behandelt werden [3-5]; aufgrund der ungünstigen Prognose gilt dies ganz besonders für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.

Derzeitige Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Die Therapie wird gemäß des Allgemeinzustands des Patienten, der Krankheitsausdehnung – inklusive Lokalisation und der Molekularbiologie des Tumors – ausgewählt. Bestehen primär resektable Metastasen, so sollte zunächst eine Metastasenresektion durchgeführt werden [5]. Besteht diese Option allerdings nicht, empfehlen nationale Leitlinien wie die der DGHO oder die S3-Leitlinie neben Chemotherapien auch zielgerichtete Therapien für die Behandlung des mKRK [3-5]. Aufgrund der prognostisch ungünstigen Situation BRAF-V600E-mutierter Tumoren kann für diese Patienten angenommen werden, dass eine operative Therapieoption in der Regel nicht in Frage kommt.

In den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien werden im Rahmen der Festlegung der Erstlinientherapie zunächst „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 (Pembrolizumab oder Nivolumab/Ipilimumab) empfohlen [3-5, 30, 31]. Dies stellt eine systemische Erstlinientherapie dar und schließt diese Patientengruppe damit vom vorliegenden Anwendungsgebiet aus.

Bei Patienten mit Mikrosatellitenstabilität und/oder intakter Mismatch-Reparatur und mit gutem Allgemeinzustand, die somit für eine intensivere Chemotherapie geeignet sind, wird im Folgenden zwischen Patienten mit RAS- und BRAF-Mutationen unterschieden [3-5]. Patienten mit RAS-Wildtyp (RAS-wt) und BRAF-wt Erkrankung und linksseitiger Lokalisation des Primärtumors sollen in der Erstlinientherapie mit einer Chemotherapie-Doublette plus anti-EGFR-Therapie behandelt werden. Patienten mit RAS-wt, BRAF-wt Erkrankung und rechtsseitiger Lokalisation des Primärtumors sollen in der Erstlinientherapie präferentiell mit einer Chemotherapie-Doublette plus anti-VEGF-Therapie behandelt werden. Eine Doublette oder Triplette plus EGFR-Antikörper (AK) sollte nicht gegeben werden. In Einzelfällen kann eine Triplette plus anti-VEGF-Therapie zum Einsatz kommen [3-5].

Bislang galt die optimale Erstlinientherapie bei BRAF-Mutation laut deutscher S3-Leitlinie als unklar. Es wurden eine Chemotherapie-Doublette ±Bevacizumab oder in Einzelfällen eine Triplette ±Bevacizumab empfohlen [33]. Unter einer Chemotherapie-Doublette versteht man eine Kombination von Fluoropyrimidin und entweder Oxaliplatin oder Irinotecan (FOLFOX bzw. FOLFIRI), unter einer Triplette die Kombination von Fluoropyrimidin mit Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI). Bei Bevacizumab handelt es sich um einen Antikörper, der sich gegen den Wachstumsfaktor VEGF richtet [3-5]. Dies entspricht im Wesentlichen der Festlegung des G-BA zur zVT im Anwendungsgebiet mit dem Unterschied, dass der G-BA die Möglichkeit einer Chemotherapie-Triplette grundsätzlich in Betracht zieht [34].

Die deutschen DGHO-Leitlinien zum Kolon- bzw. Rektumkarzinom empfehlen bereits mit Veröffentlichung der Ergebnisse zur Studie BREAKWATER seit Juli bzw. August 2025 für Patienten mit einer BRAFV600E-Mutation die Behandlung mit EC+FOLFOX in der Erstlinie [4, 35]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde vor kurzem auch die deutsche S3-Leitlinie aktualisiert und eine entsprechende Empfehlung ist nun in allen nationalen sowie internationalen Leitlinien enthalten [3-5, 30, 31]. Bemerkenswert ist hierbei, dass die

Anpassung der deutschen Leitlinien noch vor der Zulassung der Kombination in Deutschland erfolgte. Leitlinienkonform wird somit bereits vor Zulassung die hier bewertungsrelevante Kombination aus EC+FOLFOX als neuer Standard zur Erstlinien-Behandlung von Patienten mit mKRK im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation gesehen (Abbildung 2) [36].

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand für die eine intensive Therapie nicht möglich und/oder notwendig ist sehen nationale Leitlinien in Abwägung zu Best-Supportiv-Care Fluoropyrimidine als Monotherapie (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin) oder in Kombination mit Bevacizumab vor. Möglich sind auch Doubletten in reduzierter Dosis [3-5]. Analog zur Einschätzung des G-BA (siehe Abschnitt 3.1) wird davon ausgegangen, dass Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine intensive, antineoplastische Behandlung geeignet sein müssen. Dies ergibt sich bereits daraus, dass die Anwendung der Chemotherapie Doublette FOLFOX in der Standarddosierung – welche im Rahmen der Kombinationstherapie eingesetzt wird – für Patienten mit gutem Allgemeinzustand empfohlen wird [3-5]. Daher sind auch nur diese Patienten Teil des Anwendungsgebiets.

EC+FOLFOX stellt schon ab Zulassung in der Praxis den Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation dar, für die aufgrund der schlechten Prognose und der limitierten Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen ein hoher medizinischer Bedarf besteht. In der Zulassungsstudie BREAKWATER konnte durch diese Kombination gegenüber den Vergleichstherapien aus Chemotherapie Doublette bzw. Triplette ($\pm$ Bevacizumab) eine erhebliche bisher nicht erreichte 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 stabilen, in der Gesamtschau sogar verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden bei gutem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil mit vorhersehbaren, klinisch gut kontrollierbaren und zeitlich vorübergehenden beziehungsweise über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbaren Nebenwirkungen (siehe Modul 4A).

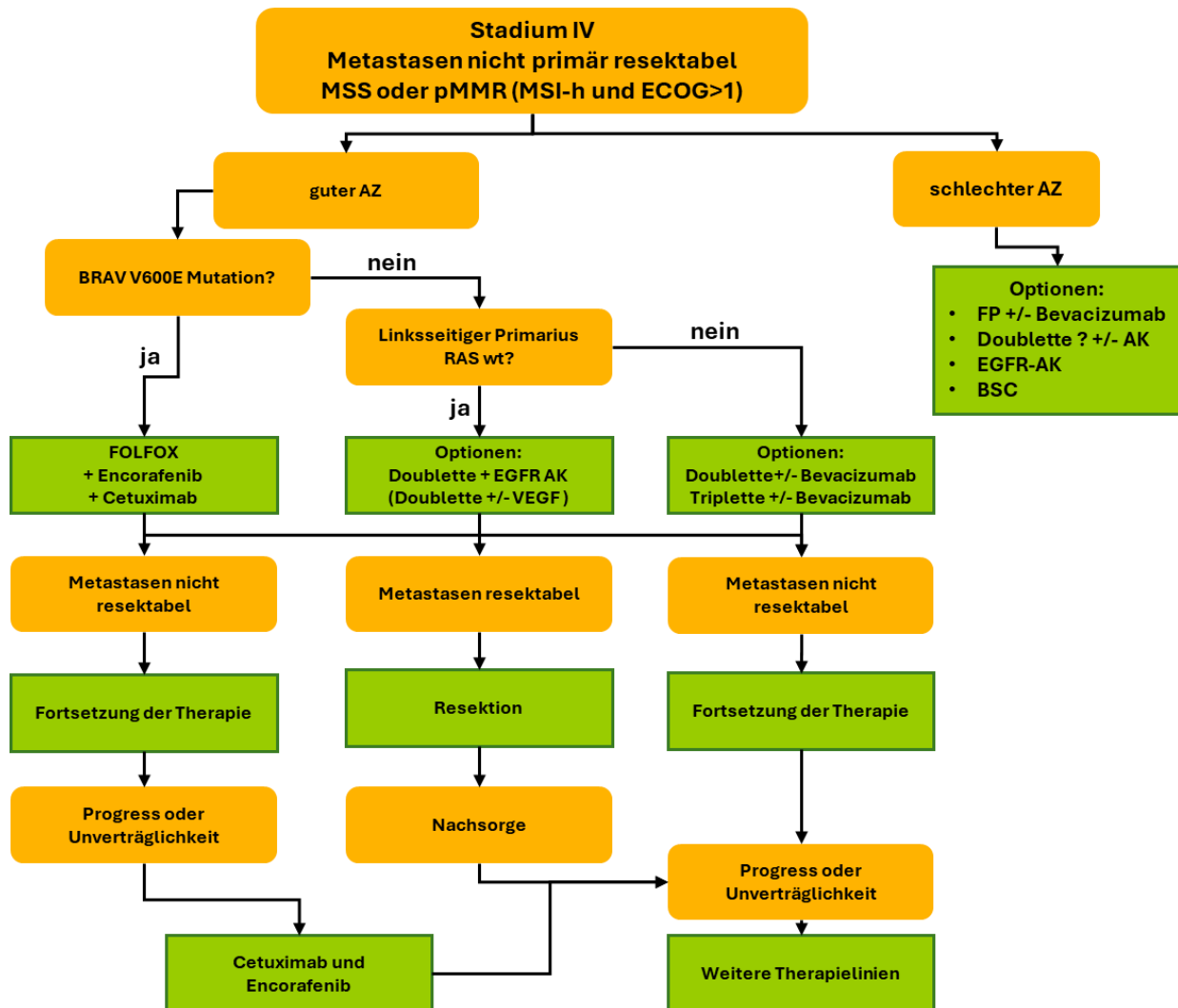


Abbildung 2: Flowchart zu derzeitigen Therapieoptionen bei Patienten mit nicht primär resektablen Metastasen (modifiziert nach [5]).

AZ: Allgemeinzustand, AK: Antikörper, BSC: Best Supportive Care, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FP: Fluoropyrimidin; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; MSS: mikrosatellitenstabil; RAS: Rat Sarcoma Protoonkogen; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie

Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Epidemiologische Daten zum KRK liefert das Robert Koch-Institut (RKI) in Form der Publikation „Krebs in Deutschland für 2021/2023“ [2]. Diese Indikation umfasst maligne Erkrankungen des Kolons (ICD-10 C18), des Rektosigmoids (C19) und des Rektums (C20). Mit ca. 25.070 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 30.250 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2023 gehört das KRK zu den zweit- (Frauen) bzw. dritthäufigsten (Männer) Krebsneuerkrankung in Deutschland [2]. Über die Geschlechter hinweg betrifft in etwa jede achte Krebserkrankung den Darm; so erkrankt ca. eine von 18 Frauen und einer von 15 Männern im Laufe ihres Lebens an einem KRK [2].

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das KRK findet sich in Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für das Kolorektalkarzinom (ICD-10 C18–C20) in Deutschland

Inzidenz	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	25.510	31.150	25.400	30.880	25.070	30.250
- Gesamt ^a	56.660		56.280		55.320	
Rohe Neuerkrankungsrate ^b	60,5	75,9	60,2	75,3	59,3	73,7
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{c,d}	31,1	46,9	30,8	46,3	30,3	45,2
Mittleres Erkrankungsalter ^d	75	71	75	71	75	71
Mortalität	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	10.303	12.713	10.320	12.639	10.313	12.357
- Gesamt ^a	23.016		22.959		22.670	
Rohe Sterberate ^b	24,5	30,9	24,7	31,1	24,5	30,1
Standardisierte Sterberate ^{b,c}	10,3	17,4	10,3	17,2	10,2	16,8
Mittleres Sterbealter ^d	80	76	81	76	80	75
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	84.800	103.700	145.600	175.200	246.700	291.800
Absolute Überlebensrate (2021-2023) ^e	54	51	39	35		
Relative Überlebensrate (2021-2023) ^e	66	63	62	56		
Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten bilden die krebssbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird.						

Inzidenz	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
a: Selbst berechnete Werte						
b: Je 100.000 Personen						
c: Altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung						
d: Median						
e: In Prozent						
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision						
Quelle: ([2], Seite 36)						

Das KRK ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, das Erkrankungsrisiko nimmt bis ins hohe Alter zu (Abbildung 3). Das mittlere Erkrankungsalter lag in 2023 für Frauen bei 75 Jahren, für Männer bei 71 Jahren [2].

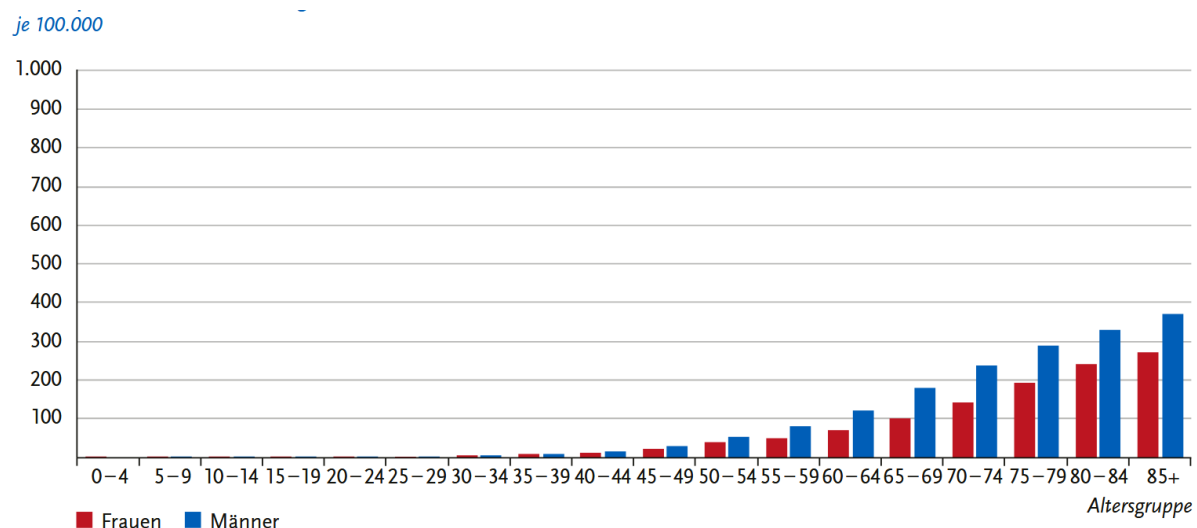


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C18–C20, Deutschland 2021–2023)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [2]

Während sich die absolute Zahl der Neuerkrankungen seit 1970 etwa verdoppelte, sinkt sie bei beiden Geschlechtern seit einigen Jahren [20]. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist bereits seit etwa 2003 rückläufig. Auch bei der altersstandardisierten Sterberate ist ein deutlicher Rückgang zu beobachten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 66 bzw. 63% (2021–2023), womit das KRK zu den malignen Erkrankungen mit mittlerer Prognose gehört [2].

Das metastasierte Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation

Encorafenib ist in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX zugelassen als Erstlinienbehandlung für erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation. Zur Prävalenz des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation liegen bisher keine

aussagekräftigen epidemiologischen Daten vor. Für die Inzidenz konnten keine öffentlich zugänglichen epidemiologischen Quellen identifiziert werden, die Angaben zur Inzidenz des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation mit enthalten.

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Inzidenz für erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in mehreren Schritten näherungsweise hergeleitet (siehe auch Abschnitt 3.2.4). Diese Vorgehensweise orientiert sich an das vorherige Nutzenbewertungsdossier von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (Verfahrens-Nr. 559; [6]). Als Grundlage dienen Veröffentlichungen des RKI, der epidemiologischen und klinischen Krebsregister in Deutschland sowie medizinisch-wissenschaftliche Publikationen sowie eine Datenabfrage aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD). Die im Folgenden dargestellten Berechnungen wurden, sofern zutreffend, mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt. Im Dossier dargestellt sind gerundete Werte. Etwaige Diskrepanzen liegen darin begründet.

Inzidenz des mKRK

In einem ersten Schritt wird die Inzidenz des mKRK ermittelt. Diese setzt sich aus zwei Patientengruppen zusammen:

- Patienten, die sich bei Diagnose im für die Inzidenz betrachteten Zeitraum von einem Jahr bereits im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) befinden (*Inzidenz bei Diagnose*)
- Patienten, bei denen in der Vergangenheit ein KRK der Stadien I–III diagnostiziert wurde und deren Erkrankung im für die Inzidenz betrachteten Zeitraum von einem Jahr in ein metastasiertes Stadium übergeht (*Inzidenz im Verlauf*)

Inzidenz bei Diagnose

Als Grundlage für die nachfolgenden Berechnungen werden die basierend auf den ZfKD-Daten der Jahre 2014–2023 extrapolierten Zahlen der Neuerkrankungszahlen für das KRK für das Jahr 2026 verwendet (Gesamt: 53.804; vgl. [37]).

Um den Anteil der Patienten mit UICC-Stadium IV bei Diagnose zu ermitteln, werden Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer verwendet. Öffentlich zugängliche Informationen zu den UICC-Erkrankungsstadien bei Diagnose zu den ICD-10-Kodierungen C18, C19 und C20 finden sich in den Registern von Baden-Württemberg, Bayern, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein sowie Thüringen [38–45].

- Nach ICD-10-Code getrennte Angaben finden sich in dem Register aus Hamburg und Mecklenburg-Vorpommern (C18 und C19–C20). Die übrigen Register enthalten jeweils zusammengefasste Angaben für C18–C20 bzw. die Register von Bayern, Schleswig-Holstein und Thüringen für C18–C21 (C21: maligne Erkrankungen des Anus und Analkanals).

- Die Angabe des Anteils der Stadien I–IV erfolgt entweder unter Einbeziehung der Patienten mit unbekanntem Stadium (Stadium I+II+III+IV+unbekannt=100%) oder unter Ausschluss dieser Patienten (Stadium I+II+III+IV=100%). Da alle herangezogenen Register Angaben zum Anteil der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium machen, können die unterschiedlichen Darstellungen jeweils ineinander umgerechnet werden.

Tabelle 3-5 zeigt die anhand der in den Registern enthaltenen Daten errechneten Anteile der Patienten im UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose, und zwar sowohl unter Einbeziehung als auch unter Ausschluss der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium [37]. Sofern in den Registern die Informationen nach Geschlecht getrennt waren (Register aus Bayern), wurden sie in eine gemeinsame Angabe überführt, um Konsistenz zwischen den Angaben herzustellen. Abschließend wurde für beide Berechnungsarten (Ein- bzw. Ausschluss der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium) getrennt der Mittelwert aus den pro Register ermittelten Prozentsätzen gebildet.

Tabelle 3-5: Anteil der Patienten im UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose des KRK

Register	Diagnose-jahrgänge	Anteil Stadium unbekannt (%)	Anteil Stadium IV inkl. Unbekannt (%)	Anteil Stadium IV exkl. Unbekannt (%)
Baden-Württemberg ([38], Seite 53)	2016-2019	22,0	17,2 ^a	22,0
Bayern ([43], Seite 81)	2015-2019	23,5 ^a	13,4 ^a	17,5 ^a
Krebsregister Hamburg ^b ([44, 45])	2024	13,6 ^a	15,7	18,2
Mecklenburg-Vorpommern ^c ([39], Seite 41 und 52)	2021-2023	22,0 ^a	17,0 ^a	21,8 ^a
Rheinland-Pfalz [40]	2024	24,7	14,4 ^a	19,1
Schleswig-Holstein [41]	2024	22,6	12,5 ^a	16,2
Thüringen ([42], Seite 41)	2023	12,8	18,8 ^a	21,6
Mittelwert	--	--	15,6^a	19,5^a
a: Eigene Berechnungen anhand der Angaben in den Registern; dargestellt sind die gerundeten Werte; Berechnungen erfolgten jeweils auf Basis der nicht gerundeten Werte. b: Das Krebsregister von Hamburg trennt die Angaben nach den ICD-10-Codes C18 und C19–C20. Um eine gemeinsame Betrachtung mit den anderen Registern zu ermöglichen, wurde ein gemeinsamer Anteil für C18–C20 errechnet, wobei eine Gewichtung entsprechend der Verteilung der Kolon- bzw. Rektumkarzinomdiagnosen von 2024 erfolgte (Kolonkarzinom: 939 Fälle; Rektumkarzinom: 480 Fälle). c: Das Krebsregister von Mecklenburg-Vorpommern trennt die Angaben nach den ICD-10-Codes C18 und C19–C20. Um eine gemeinsame Betrachtung mit den anderen Registern zu ermöglichen, wurde ein gemeinsamer Anteil für C18–C20 errechnet, wobei eine Gewichtung entsprechend der Verteilung der Kolon- bzw. Rektumkarzinomdiagnosen der Jahre 2021–2023 erfolgte (Kolonkarzinom: 2.595 Fälle; Rektumkarzinom: 1.287 Fälle). ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KRK: Kolorektalkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: [37]				

Drei der berücksichtigten Register enthalten jeweils zusammengefasste Angaben für die ICD-10-Codes C18–C21 (Register von Bayern, Schleswig-Holstein und Thüringen). Da maligne Erkrankungen des Anus und Analkanals jedoch nur einen geringen Teil der Darmkrebsfälle insgesamt (ICD-10 C18–C21) ausmachen [2], wird davon ausgegangen, dass diese Unschärfe vernachlässigt werden kann. Auch beruhen die Daten der einzelnen Register auf unterschiedlichen Diagnosejahrgängen, so dass die Vergleichbarkeit nicht uneingeschränkt vorausgesetzt werden kann.

Die Berechnung des Anteils der Patienten im Stadium IV unter Einbeziehung der Patienten mit unbekanntem Stadium unterschätzt den tatsächlichen Anteil, während die Berechnung des Anteils unter Ausschluss der Patienten mit unbekanntem Stadium sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen kann, dabei aber in jedem Fall zu höheren Werten kommt als erstere Betrachtungsart. Für die weiteren Berechnungsschritte wird eine Spanne aus den jeweiligen Mittelwerten gebildet, wohl wissend, dass der obere Wert möglicherweise unterschätzt ist. Diese Spanne liegt bei 15,6–19,5%.

Verrechnet mit der bereits ermittelten Anzahl prognostizierter Neuerkrankungen für die Indikation KRK (53.804 Patienten, siehe [37]) ergibt sich eine Inzidenz von 8.381–10.481 Patienten, die sich bei Erstdiagnose bereits im UICC-Stadium IV befinden.

Inzidenz im Verlauf

Setzt man voraus, dass die Inzidenz des KRK, die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose sowie der Anteil der Patienten, die im Verlauf Metastasen entwickeln, in den letzten Jahren annähernd konstant war, kann die Anzahl der Patienten, die nach einer KRK-Diagnose in den Stadien I–III pro Jahr in ein metastasiertes Stadium übergehen, auf folgende Weise ermittelt werden:

- $\text{Inzidenz des KRK} \times \text{Anteil der Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I–III} \times \text{Anteil der Patienten mit Metastasierung im Verlauf der Erkrankung}$

Dafür wird zunächst der Anteil an Patienten mit einer KRK-Erstdiagnose in den Stadien I–III folgendermaßen berechnet (siehe Tabelle 3-6):

- Unter Einbeziehung der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium
 $100\% - \text{Anteil Stadium unbekannt} - \text{Anteil Stadium IV inkl. unbekanntes Stadium}$
- Unter Ausschluss der Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium
 $100\% - \text{Anteil Stadium IV exkl. unbekanntes Stadium}$

Tabelle 3-6: Anteil der Patienten in den UICC-Stadien I–III bei Erstdiagnose des KRK

Register	Diagnose-jahrgänge	Anteil Stadium unbekannt (%)	Anteil Stadien I–III inkl. unbekanntes Stadium ^a (%)	Anteil Stadien I–III exkl. unbekanntes Stadium ^a (%)
Baden-Württemberg ([38], Seite 53)	2016-2019	22,0	60,8	78,0
Bayern ([43], Seite 81)	2015-2019	23,5 ^a	63,1	82,5
Krebsregister Hamburg ^b ([44, 45])	2024	13,6 ^a	70,7	81,8
Mecklenburg-Vorpommern ^c ([39], Seite 41 und 52)	2021-2023	22,0 ^a	61,0	78,2
Rheinland-Pfalz [40]	2024	24,7	60,9	80,9
Schleswig-Holstein [41]	2024	22,6	64,9	83,8
Thüringen ([42], Seite 41)	2023	12,8	68,4	78,4
Mittelwert	--	--	64,3	80,5
a: Eigene Berechnungen anhand der Angaben in den Registern; dargestellt sind die gerundeten Werte; Berechnungen erfolgten jeweils auf Basis der nicht gerundeten Werte. b: Das Krebsregister von Hamburg trennt die Angaben nach den ICD 10-Codes C18 und C19–C20. Um eine gemeinsame Betrachtung mit den anderen Registern zu ermöglichen, wurde ein gemeinsamer Anteil für C18–C20 errechnet, wobei eine Gewichtung entsprechend der Verteilung der Kolon- bzw. Rektumkarzinomdiagnosen von 2024 erfolgte (Kolonkarzinom: 939 Fälle; Rektumkarzinom: 480 Fälle). c: Das Krebsregister von Mecklenburg-Vorpommern trennt die Angaben nach den ICD-10-Codes C18 und C19–C20. Um eine gemeinsame Betrachtung mit den anderen Registern zu ermöglichen, wurde ein gemeinsamer Anteil für C18–C20 errechnet, wobei eine Gewichtung entsprechend der Verteilung der Kolon- bzw. Rektumkarzinomdiagnosen der Jahre 2021–2023 erfolgte (Kolonkarzinom: 2.595 Fälle; Rektumkarzinom: 1.287 Fälle). ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KRK: Kolorektalkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: [37]				

Der Anteil der Patienten mit einer KRK-Erstdiagnose in den Stadien I–III liegt dementsprechend bei 64,3–80,5% (siehe Tabelle 3-6), wobei die bereits bei der Berechnung des Anteils der Patienten im Stadium IV beschriebenen Unsicherheiten hier ebenfalls zutreffen.

Aktuelle öffentlich zugängliche Informationen zur Metastasierung im Verlauf der Erkrankung zu den ICD-10-Kodierungen C18, C19 und C20 konnten dem Tumorregister München, dem Krebsregister Hamburg sowie dem Bericht Krebsregister Rheinland-Pfalz 2022/23 entnommen werden (siehe Tabelle 3-7) [44-47].

Tabelle 3-7: Anteil an Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln

Register	Diagnosejahrgänge	ICD-10-Code	Anteil Metastasen (%) ^a
			Kolorektal
Tumorregister München ([46] Seite 13)	1998-2020	C18-C20	14,0 ^b
Krebsregister Hamburg ([44, 45] Interaktive Datenbank – Metastasierung C18 und C19-C20)	2024	C18-C20	21,3 ^c
Krebsregister Rheinland-Pfalz ([47] Seite 70)	2019-2020	C18-C20	21,5 ^d
Mittelwert	--	--	18,9
a: Eigene Berechnung; dargestellt sind die gerundeten Werte; Berechnungen erfolgten jeweils auf Basis der nicht gerundeten Werte. b: 46.857 Patienten mit M0 bei Erstdiagnose; 6.548 Patienten mit Metastasen als erstes Progressionsereignis; Häufigkeit der Ereignisse möglicherweise aufgrund von Untererfassung unterschätzt c: C18 im Verlauf metastasiert 5,1% bei Männern und 4,9% bei Frauen; C19-C20: 5,6% bei Männern und 5,7% bei Frauen. d: Für das Jahr 2019 20% und das Jahr 2020 23%. Dargestellt ist der ungewichtete Mittelwert. ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Quelle: [37]			

Insgesamt liegt die geschätzte Inzidenz der Patienten, die nach einer KRK-Diagnose in den Stadien I–III pro Jahr in das Stadium IV übergehen, zwischen 6.543 und 8.199 Patienten (untere Spanne: $53.804 \times 64,3\% \times 18,9\%$; obere Spanne: $53.804 \times 80,5\% \times 18,9\%$ ¹).

Gesamtinzidenz des mKRK

Um die Gesamtinzidenz des mKRK zu erhalten, wird die Summe aus der *Inzidenz bei Diagnose* und der *Inzidenz im Verlauf* gebildet, wobei jeweils die unteren bzw. die oberen Werte der Spannen addiert werden.

Daraus ergibt sich eine Gesamtinzidenz zwischen 14.924 ($8.381 + 6.543$) und 18.680 ($10.481 + 8.199$) Patienten¹.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an.

¹ Dargestellt sind die gerundeten Zahlen, die Berechnungen selbst erfolgten mit nicht gerundeten Zahlen, weswegen die Ergebnisse der abgebildeten Rechnungen von den dargestellten Ergebnissen abweichen.

Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX	859–1.836	755–1.613
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in sechs Schritten (Abbildung 4).

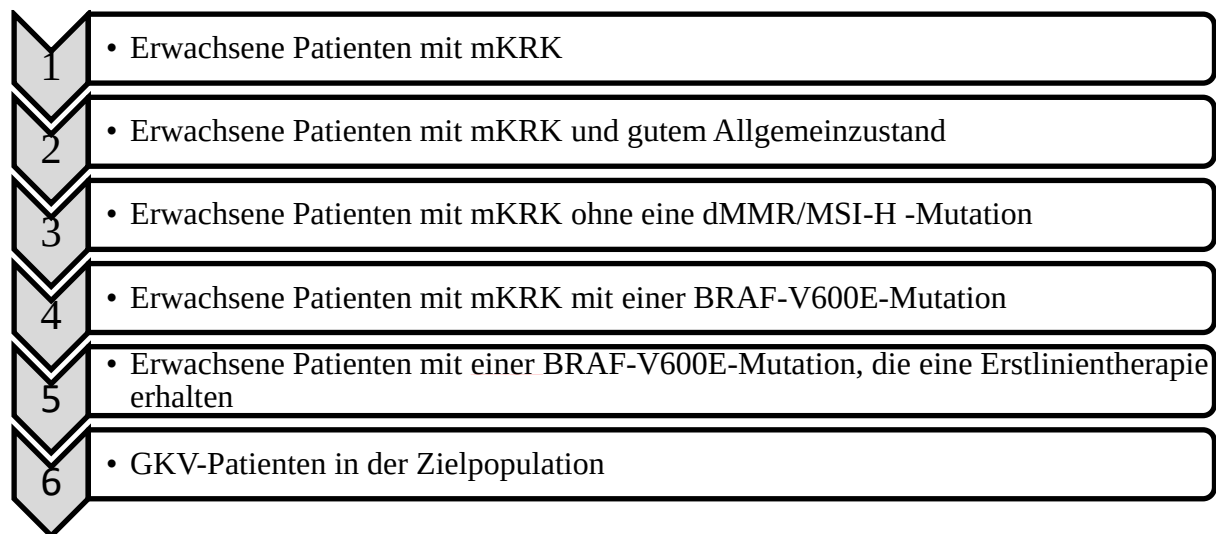


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität

Analog zu Abschnitt 3.2.3 wurden die Berechnungen, sofern zutreffend, mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt. Im Dossier dargestellt sind gerundete Werte. Etwaige Diskrepanzen liegen darin begründet.

1. Erwachsene Patienten mit mKRK

Die Basis für die Anzahl der Patienten mit mKRK ist die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Inzidenz von 14.924–18.680 Patienten.

2. Erwachsene Patienten mit mKRK mit gutem Allgemeinzustand

Bei der Wahl der Therapie von Patienten mit mKRK wird der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt und dementsprechend therapiert. Die deutschen Leitlinien unterscheiden hierbei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [3-5]. Als guter Allgemeinzustand wird in der Regel ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 1 angesehen [5].

Die Zielpopulation von Encorafenib umfasst Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Für die Berechnung der Anzahl der mKRK-Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird ein Spanne von 84,9-90,0% herangezogen. Die Spanne ergibt sich aus den Angaben einer Real-World-Analyse von 3.816 mKRK-Patienten des deutschen klinischen Tumorregisters Kolorektales Karzinom (TKK) ([48]; Seite 5 Tabelle 1) sowie der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ([5]; Seite 235-236) (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anteil an mKRK-Patienten mit ECOG-PS 0-1

Quelle	Diagnosejahrgänge	Anteil ECOG-PS 0-1 (%)
Marschner et al. 2024 ([48]; Seite 5 Tabelle 1)	2015-2018	84,9
Deutsche S3-Leitlinie 2026 ([5]; Seite 235-236)	-	90
Spanne	--	84,9-90
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom Quelle: [37]		

Multipliziert mit der Gesamtinzidenz des mKRK ($14.924 \times 84,9\%$ bzw. $18.680 \times 90\%$) ergibt sich eine Inzidenz von 12.671–16.812 Patienten mit mKRK und einem guten Allgemeinzustand.

3. Erwachsene Patienten mit mKRK ohne eine dMMR/MSI-H-Mutation

Neben dem Allgemeinzustand des Patienten spielt zudem die Molekularbiologie des Tumors eine Rolle bei der Wahl der Therapie. Nach aktuellen Empfehlungen der deutschen Leitlinien sollen Patienten mit metastasierten dMMR/MSI-H/KRK bei gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten [3-5]. Dies stellt eine systemische Erstlinientherapie dar und schließt diese Patientengruppe damit vom vorliegenden Anwendungsgebiet aus.

In der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen wird ein Anteil von 3-9,7% Patienten mit dMMR/MSI-H-Status angenommen ([49]; Seite II.7 und II.11). Für die Berechnung der Anzahl der mKRK-Patienten ohne eine dMMR/MSI-H-Mutation wird daher eine Spanne von 90,3–97% herangezogen.

Multipliziert mit der Gesamtinzidenz des mKRK mit gutem Allgemeinzustand ($12.671 \times 90,3\%$ bzw. $16.812 \times 97\%$) ergibt sich eine Inzidenz von 11.442–16.308 Patienten mit mKRK und ohne dMMR/MSI-H-Mutation.

4. Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation

Patienten der Zielpopulation von Encorafenib weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf. Zwischen 8 und 12% der mKRK-Patienten haben eine BRAF-Mutation, bei der es sich in ca. 95% der Fälle um eine BRAF-V600E-Mutation handelt ([50], Seite 578). Für die Berechnung der Anzahl der mKRK-Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation wird die Spanne 8–12% verwendet.

Multipliziert mit der Gesamtinzidenz des mKRK ohne dMMR/MSI-H-Mutation ($11.442 \times 8\%$ bzw. $16.308 \times 12\%^1$) ergibt sich eine Inzidenz von 915–1.957 Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation.

5. Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten

Als maximale Zielpopulation für die Behandlung mit EC+FOLFOX werden Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation angesehen, die für eine Erstlinienbehandlung in Frage kommen.

Für die Abschätzung, welcher Anteil der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation eine Erstlinientherapie erhält, stehen keine belastbaren epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aufgrund dessen wird dafür eine 2025 publizierte niederländische Einzelpublikation zu Real-World Behandlungsmustern bei BRAF- und/oder RAS-mutiertem mKRK herangezogen (Niederlande; Zeitraum: 2015 bis 2020). Von den 178 Patienten mit nur BRAF-mutierten Tumoren erhielten 167 eine Erstlinientherapie (93,8%) ([51], Seite 515 Abbildung 1 und Seite 520 Abbildung 3). Dieser Anteil wird für die weiteren Berechnungen als Anteil an Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK, die eine Erstlinientherapie erhalten, verwendet.

Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 859–1.836 Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten ($915 \times 93,8\%$ bzw. $1.957 \times 93,8\%$).

6. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Für das Jahr 2024 meldet das Bundesministerium für Gesundheit 74.489.000 Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland (Stand Dezember 2025) ([52], Seite 2). Die aktuelle Bevölkerung in Deutschland wird vom Statistischen Bundesamt zum 30.09.2024 mit 84.746.132 angegeben (Stand 20.12.2024, Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011) [53]. Für die Berechnung des Anteils an Patienten in der GKV in der Zielpopulation wird demzufolge von 87,9% ausgegangen. Somit ergeben sich 755 bis 1.613 Patienten in der GKV.

Tabelle 3-10 zeigt zusammenfassend die einzelnen Schritte der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-10: Übersicht über die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Population	Anteil in %		Anzahl Patienten ^a	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Erwachsene Patienten mit mKRK	--	--	14.924	18.680
Erwachsene Patienten mit mKRK mit gutem Allgemeinzustand	84,9	90	12.671	16.812
Erwachsene Patienten mit mKRK ohne eine dMMR/MSI-H-Mutation	90,3	97	11.442	16.308
Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation	8	12	915	1.957
Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten	93,8	93,8	859	1.836
GKV-Patienten in der Zielpopulation	87,9 ^a	87,9 ^a	755	1.613
a: Selbst berechnete Werte; dargestellt sind die gerundeten Werte, für Berechnungen werden dagegen die nicht gerundeten Werte verwendet. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität Quelle: [37]				

Einordnung der vorliegenden Angaben in frühere Beschlüsse zur Nutzenbewertung

Bislang gab es noch keine Nutzenbewertung für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation. Der Nutzenbewertung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, aus dem Jahr 2020, können jedoch Angaben zu erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten haben, entnommen werden. Die berechnete Anzahl belief sich für das Jahr 2020 zwischen 1.010 und 2.373 Patienten. Anzumerken ist, dass sich seit 2020 der Therapiealgorithmus geändert hat und zuvor nicht nach dMMR/MSI-H-Mutationsstatus unterschieden wurde und folglich der Anteil dieser Patienten bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation nicht ausgeschlossen wurde.

Das RKI geht in seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 von einem Rückgang der Erkrankungshäufigkeit aus [20], so dass die für die vorliegende

Nutzenbewertung berechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von 859–1.836 Patienten in einem plausiblen Bereich liegt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie bereits erwähnt ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate bereits seit etwa 2003 rückläufig [2] (siehe Abbildung 5).

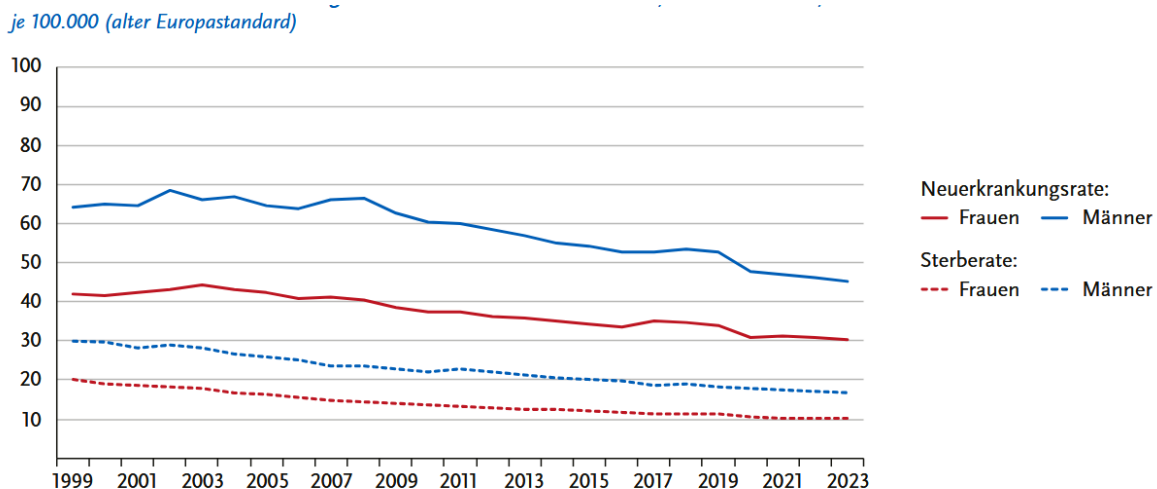


Abbildung 5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (ICD-10 C18–C20, Deutschland 1999–2023)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [2]

Der Rückgang der Inzidenz wird auf die Früherkennungskoloskopie zurückgeführt, die seit dem Jahr 2002 angeboten wird. Das RKI geht in seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 auch für die nächsten Jahre noch von einem Rückgang der Erkrankungshäufigkeit aus [20]. Wann die Inzidenzrate die Talsohle erreicht, ist aktuell nicht abzuschätzen. Das KRK ist zudem eine Erkrankung des höheren Lebensalters und über die Hälfte der Patienten sind bei Diagnose älter als 70 Jahre. Nur ca. 10% der Erkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf [2]. Das Statistische Bundesamt geht in seiner Schätzung der Entwicklung der Bevölkerungszahlen (Variante 6/G1 L2 W2) bis 2030 davon aus, dass der Anteil der 20–65-Jährigen gegenüber 2018 deutlich abnimmt, während der Anteil der über 65-Jährigen deutlich zunimmt; der Anteil der unter 20-Jährigen bleibt in etwa gleich [54]. Eine exakte Prognose der Zielpopulation ist daher schwierig. Basierend auf einer Extrapolation der Inzidenz (Fallzahl) an KKR-Erkrankungen (ICD-10 C18-C20) für die Jahre 2014–2023 aus der Datenbank des ZfKD geht Pierre Fabre insgesamt von einer gleichbleibenden bis leicht fallenden Inzidenz aus (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Prognose der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bis 2031

Population	Extrapolation Fallzahl KRK (ICD-10 C18-C20) ^a	GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b	
	Gesamt ^b	Untergrenze	Obergrenze
2027	53.048	744	1.591
2028	52.293	733	1.568
2029	51.537	723	1.545
2030	50.781	712	1.523
2031	50.026	702	1.500

a: Extrapolation basierend auf ZfKD-Daten der Jahre 2014–2023 (Altersgruppen 0–85+; Datenstand 19.11.2025).

b: Selbst berechnete Werte; dargestellt sind die gerundeten Werte, für Berechnungen werden dagegen die nicht gerundeten Werte verwendet.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KRK: Kolorektalkarzinom; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quelle: [37]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Erheblich	755–1.613

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Population der erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie, wurde gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 755–1.613 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet entstammen den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien sowie aktuellen Publikationen und Fachliteratur. Daten zu Prävalenz und Inzidenz des KRK in Deutschland sind dem Bericht „Krebs in Deutschland 2021–2023“, dem „Bericht zum Krebsgeschehen 2016“ und Veröffentlichungen verschiedener epidemiologischer und klinischer Register in Deutschland entnommen sowie einer Datenabfrage aus der Datenbank des ZfKD. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden darüber hinaus auch medizinisch-wissenschaftliche Publikationen herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfAM). ICD-10-GM Version 2026 Kapitel II Neubildungen (C00-D48) 2025. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/node.html>. [Zugriff am: 13.05.2026]
2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2021-2023. 15. Ausgabe. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2026]
3. Hofheinz R-D, Borner M, Eisterer W, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2026. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.05.2026]
4. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Eisterer W, Faber G, Folprecht G, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2026. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.05.2026]
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.1, 2026, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2026. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.1.pdf. [Zugriff am: 03.03.2026]

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Encorafenib (Neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom (CRC) mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/559/#dossier-mobile>. [Zugriff am: 13.05.2026]
7. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Gemeinsames Konzept der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen zur Umsetzung des organisierten Darmkrebsscreenings durch den G-BA. 2018. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/03/Positionspapier_Organisiertes-DK-Screening_M%C3%A4rz2018_final.pdf. [Zugriff am: 13.05.2026]
8. Altenhofen L. Projekt Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland Berichtszeitraum 2014; 12. Jahresbericht, Version 2. 2016.
9. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43.e10.
10. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15065.
11. AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Kolorektales Karzinom Abschlussbericht 2011. 2011. Verfügbar unter: https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/437_Kolorektales_Karzinom/Kolorektales_Karzinom_Abschlussbericht.pdf. [Zugriff am: 20.01.2026]
12. De Palma FDE, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1-25.
13. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer - mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):455-65.
14. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. Entstehung kolorektaler Karzinome. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(43):760-6.
15. Damgaard F, Jespersen MG, Moller JK, Coia JE, Dessau RB, Sydenham TV, et al. Distinct prophage infections in colorectal cancer-associated *Bacteroides fragilis*. *Commun Med (Lond)*. 2026;6(1).
16. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(8):16365-85.
17. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99.
18. Zhang L, Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(8):djw332.
19. Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *Journal of medicine and life*. 2014;7(4):507-11.
20. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html. [Zugriff am: 13.05.2026]
21. Deutsche Krebshilfe e.V. Darmkrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2020. Verfügbar unter:

- https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Darmkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 13.05.2026]
22. Sutcuoglu O, Yildirim HC, Almuradova E, Gunenc D, Yalcin S. RAS Mutations in Advanced Colorectal Cancer: Mechanisms, Clinical Implications, and Novel Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(7).
 23. Saeed O, Lopez-Beltran A, Fisher KW, Scarpelli M, Montironi R, Cimadamore A, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. *Journal of Clinical Pathology*. 2019;72(2):135-9.
 24. Porru M, Pompili L, Caruso C, Biroccio A, Leonetti C. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2018;37(1):57.
 25. Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329-41.
 26. Liu F, Yang X, Geng M, Huang M. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(4):552-62.
 27. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2092-7.
 28. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E Mutation Defines a Distinct Subgroup of Colorectal Cancer: Molecular and Clinical Implications. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018:9250757.
 29. Ursem C, Atreya CE, Van Loon K. Emerging treatment options for BRAF-mutant colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer : targets and therapy*. 2018;8:13-23.
 30. Cremolini C, Chalabi M, Elez E, Fassan M, Gelli M, Goere D, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2026.
 31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Colon Cancer, Version 2.2026. 2026.
 32. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, Michl M, Schulz C, von Einem JC, et al. Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Visceral medicine*. 2017;33(1):70-5.
 33. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.0, 2025, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 18.06.2026]
 34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2023-B-239. 2023.
 35. Hofheinz R-D, Borner M, Eisterer W, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.11.2025]
 36. Arbeitsgruppe Kolon-/Rektum-/Dünndarmtumoren (AIO e.V.). Stellungnahme der AIO-KRK-Leitgruppe zur BREAKWATER Studie. Für Patienten mit einem BRAF V600E mutierten/MSS, metastasierten Darmkrebs (mKRK) etabliert die Breakwater-Studie einen neuen Therapiestandard. 2025.
 37. Pierre Fabre Pharma GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2026.

38. Epidemiologisches Krebsregister (EKR). Krebs in Baden-Württemberg. Jahresbericht 2022 - Diagnosejahre 2016 - 2019. 2022. Verfügbar unter: https://krebsregister-bw.de/wp-content/uploads/2023/05/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2022.pdf. [Zugriff am: 05.05.2026]
39. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (KKR-MV). Jahresbericht 2025 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern - Diagnosejahre 2021-2023. 2025. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>. [Zugriff am: 05.05.2026]
40. Krebsregister Rheinland-Pfalz (KR RLP). Onkologie-Monitor - Tumorstadien Diagnosejahr 2024, Darm (C18-C20), alle Altersgruppen (18-85+). 2026 [05.05.2026]; Verfügbar unter: <https://onkologie-monitor.idg-rlp.de/app/onkologiemonitor>.
41. Krebsregister Schleswig-Holstein (KR.SH). Interaktive Berichte. Ausgewählte Diagnosen- UICC-Stadien in Schleswig-Holstein 2024 Darm (ICD-10 C18 - C21). 2024 [05.05.2026]; Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
42. Landeskrebsregister Thüringen (LKRT). Krebs in Thüringen. Bericht über das Krebsgeschehen im Jahr 2023. 2025. (05.05.2026). Verfügbar unter: https://www.lkrt.de/documents/59/2025_LKRT_JB.pdf. [Zugriff am: 05.05.2026]
43. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters. Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. 2023. Verfügbar unter: https://www.bestellen.bayern.de/med/705a8778-b4a5-11f0-81ee-c3fc7d0a3316/4b0e6a70-1059-11d9-4c85-9d915831e9eb/0/lgl_ges_00114.pdf. [Zugriff am: 05.05.2026]
44. Krebsregister Hamburg. Interaktive Berichte. Ausgewählte Diagnosen- Metastasierung in Hamburg 2024. Kolon (ICD-10 C18). 2026 [05.05.2026]; Verfügbar unter: <https://ijbbehandlungsort.krebsregister-hamburg.de/#/diag/metastas/>.
45. Krebsregister Hamburg. Interaktive Berichte. Ausgewählte Diagnosen- Metastasierung in Hamburg 2024. Rektum (ICD-10 C19-C20). 2026 [05.05.2026]; Verfügbar unter: <https://ijbbehandlungsort.krebsregister-hamburg.de/#/diag/metastas/>.
46. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C18-C20: Darmtumor Survival. 1998-2020. 2022. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>. [Zugriff am: 05.05.2026]
47. Krebsregister Rheinland-Pfalz (KR RLP). Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2_022_Webversion_01.pdf. [Zugriff am: 05.05.2026]
48. Marschner N, Seufferlein T, Potthoff K, Zahn MO, Uhlig J, Dorfel S, et al. Changes in survival of >3800 patients with metastatic colorectal cancer in Germany: results from a 16-year prospective longitudinal real-world data analysis. ESMO Real World Data Digit Oncol. 2024;4:100040.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8867/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1189.pdf. [Zugriff am: 13.05.2026]
50. Hummel M, Hegewisch-Becker S, Neumann J, Vogel A. [BRAF-V600E testing in metastatic colorectal cancer and new, chemotherapy-free therapy options. German version]. Pathologe. 2021;42(6):578-90. BRAF-V600E-Testung beim metastasierten kolorektalen Karzinom und neue, chemotherapiefreie Therapieoptionen.

51. van Nassau SCMW, Zwart K, van der Baan FH, Vink GR, Elferink MAG, Snaebjornsson P, et al. Real-world treatment patterns and outcomes based on RAS/BRAF status in metastatic colorectal cancer-Analysis of the Prospective Dutch Colorectal Cancer cohort. *Int J Cancer*. 2025;157(3):513-25.
52. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Dezember 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2025Bund_Dezember_2025.pdf. [Zugriff am: 05.05.2026]
53. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit zum 30.09.2024; Stand: 20 Dezember 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>. [Zugriff am: 06.05.2026]
54. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEMonografie_derivate_00002240/5124202199014.pdf. [Zugriff am: 13.05.2026]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 ^a					
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	1x täglich (kontinuierlich): 300 mg	365	1	365
Cetuximab		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 500 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
mFOLFOX6 ^{a,b}					
5-FU Bolus + Infusion	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): <u>Bolus:</u> 400 mg/m ² KOF <u>Infusion:</u> 2.400 mg/m ² KOF (über 46-48h)	26,1	2	52,2
Folinsäure		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 400 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
Oxaliplatin		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 85 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
mFOLFOX6 ^{a,b}					
5-FU Bolus + Infusion	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): <u>Bolus:</u> 400 mg/m ² KOF <u>Infusion:</u> 2.400 mg/m ² KOF (über 46-48h)	26,1	2	52,2
Folinsäure		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich):	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		400 mg/m ² KOF			
Oxaliplatin		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 85 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
±Bevacizumab		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 5 oder 10 mg/kg	26,1	1	26,1
FOLFOXIRI ^a					
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 2.400-3.200 mg/m ² KOF (46-48h) ^c	26,1	2	52,2
Folinsäure		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 400 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
Oxaliplatin		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 85 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
Irinotecan		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 165 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
±Bevacizumab		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 5 oder 10 mg/kg	26,1	1	26,1
CAPOX ^a					
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	2x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 1.000 mg/m ² KOF	17,4	14	243,6
Oxaliplatin		1x pro 21-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 130 mg/m ² KOF	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
±Bevacizumab		1x pro 21-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 7,5 oder 15 mg/kg KG	17,4	1	17,4
FOLFIRI ^a					
5-FU Bolus + Infusion	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): <u>Bolus:</u> 400 mg/m ² KOF <u>Infusion:</u> 2.400 mg/m ² KOF (46-48h)	26,1	2	52,2
Folinsäure		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 400 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
Irinotecan		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 180 mg/m ² KOF	26,1	1	26,1
±Bevacizumab		1x pro 14-Tage-Zyklus (kontinuierlich): 5 oder 10 mg/kg	26,1	1	26,1
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. a: Es werden die in der Zulassungsstudie BREAKWATER verwendeten Therapieschemata zugrunde gelegt [1]. b: Neben dem in der Studie angewandten mFOLFOX6-Schema stehen für FOLFOX in der Literatur weitere Protokolle zur Verfügung (z. B. FOLFOX4 oder FOLFOX6). Eine ASCO-Auswertung aus dem Jahr 2021 zeigt, dass von 3.137 Patienten 2.937 Patienten mit dem mFOLFOX6-Schema behandelt wurden gegenüber 152 Behandlungen mit FOLFOX6 und 48 Behandlungen mit FOLFOX4 [2]. Daher kann das in der BREAKWATER-Studie verwendete FOLFOX-Protokoll (mFOLFOX6) als aktuelles Standardprotokoll in der Versorgungspraxis gesehen werden. c: Eine Dosierung von 2.400 mg/m² KOF war ebenfalls möglich [1]. 5-FU: 5-Fluorouracil; ASCO: American Society of Clinical Oncology; 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; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5 Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung des Behandlungsmodus wird für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) die aktuelle Fachinformation herangezogen [1, 3]. Für die zVT werden die in der Zulassungsstudie BREAKWATER verwendeten Therapieschemata zugrunde gelegt [1]. Diese Vorgehensweise wird gewählt, da in der Literatur unterschiedliche Varianten der jeweiligen Therapieprotokolle genannt werden und die Fachinformationen keine hinreichend detaillierten Angaben zur Dosierung im Rahmen dieser Protokolle enthalten, beziehungsweise auf Fachliteratur verweisen [3-12]. Bei den in der Zulassungsstudie BREAKWATER eingesetzten Therapieschemata handelt es sich um etablierte Standardprotokolle für die Erstlinienbehandlung des mKRK, die grundsätzlich den Leitlinien-Empfehlungen entsprechen; geringfügige Abweichungen in der Dosierung sind möglich [10, 13]. In der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom sind sowohl das mFOLFOX6-Schema und CAPOX beschrieben als auch Verweise auf klinische Studien (z. B. BECOME und Keynote-177) enthalten, in denen die aufgeführten Regime mFOLFOX6 und FOLFIRI angewendet wurden [10, 14-16]. Darüber hinaus werden Protokolle zu mFOLFOX6 und FOLFOXIRI auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaft „Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen“ zur medikamentösen Tumorthherapie des Kolon- und Rektumkarzinoms aufgeführt [13].

Die Therapiedauer war in der Zulassungsstudie BREAKWATER nicht begrenzt. Patientenindividuell kann beim Auftreten von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein [1]. Auch den Fachinformationen der einzelnen Substanzen kann – im Rahmen der hier relevanten Therapieprotokolle und des Anwendungsgebiets – keine präzise maximale Therapiedauer entnommen werden. Es wird hingegen empfohlen, die Behandlung so lange weiterzuführen, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten bzw. wird darauf hingewiesen, dass die Anzahl der Wiederholungszyklen im Ermessen des Arztes liegt [4-9, 12]. In der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom wird für die adjuvante Situation bei den Therapieschemata mFOLFOX6 und CAPOX eine feste Behandlungsdauer von 12 Zyklen (mFOLFOX6) bzw. 8 Zyklen (CAPOX) angegeben. Für das hier relevante palliative Setting wird in der Leitlinie ausgeführt, dass eine Erstlinienchemotherapie bei guter Verträglichkeit und anhaltender Tumorverkleinerung auch über einen Zeitraum von 4–6 Monaten hinaus durchgeführt werden kann. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass es beim Einsatz der genannten Oxaliplatin-haltigen Regime zu Polyneuropathien kommen kann, die die Dauer der Oxaliplatin-Gabe begrenzen [10]. Im Rahmen der Erstlinienchemotherapie kann dann die Behandlung pausiert oder im Sinne einer Erhaltungstherapie deeskaliert werden. Insgesamt ist die Gesamtdauer der systemischen Tumorthherapie somit patientenindividuell unterschiedlich und orientiert sich im Wesentlichen an Tumoransprechen und Toxizität. Eine kontinuierliche Therapie bei regelmäßiger Kontrolle wird daher als leitlinienkonform angesehen. Im Folgenden wird somit für alle Therapieregime von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer ausgegangen, so dass die Anzahl der Zyklen betreffender Arzneimittel auf ein Jahr standardisiert wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Im Folgenden wird auf die Dosierungen genauer eingegangen.

Encorafenib

Encorafenib wird in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation angewendet. Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg einmal täglich (4 Hartkapseln à 75 mg) [1, 3]. Bei einer angenommenen kontinuierlichen Therapie ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr.

Cetuximab

Cetuximab wird im Rahmen der Kombinationstherapie mit Encorafenib und FOLFOX einmal alle zwei Wochen intravenös in einer Dosierung von 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht [1, 3]. Bei einer angenommenen kontinuierlichen Therapie ergeben sich 26,1 Behandlungstage im Jahr.

mFOLFOX6 (5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin)²

Im Rahmen des mFOLFOX6-Schemas wird 5-Fluorouracil (5-FU) an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 400 mg/m² KOF als Bolus und mit einer Dosierung von 2.400 mg/m² KOF als kontinuierliche Infusion über 46 bis 48h verabreicht. Folinsäure wird in einer Dosierung von 400 mg/m² KOF an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus verabreicht. Oxaliplatin wird in einer Dosierung von 85 mg/m² KOF an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus gegeben [1, 13]. Bei einer angenommenen kontinuierlichen Therapie ergeben sich für 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin jeweils 26,1 Zyklen pro Jahr.

FOLFOXIRI (5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan)

Im Rahmen des FOLFOXIRI-Schemas wird 5-FU an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 2.400 mg/m² oder 3.200 mg/m² KOF als kontinuierliche Infusion über 46 bis 48h verabreicht [1]. Folinsäure wird in einer Dosierung von 400 mg/m² KOF, Oxaliplatin wird in einer Dosierung von 85 mg/m² KOF und Irinotecan in einer Dosierung von 165 mg/m² KOF gegeben; jeweils an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus [1]. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen, ergeben sich somit jeweils 26,1 Zyklen pro Jahr.

CAPOX (Capecitabin/Oxaliplatin)

Im Rahmen des CAPOX-Schemas wird Capecitabin zweimal an den Tagen 1-14 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als Tablette verabreicht. Oxaliplatin wird in einer Dosierung von 130 mg/m² KOF an Tag 1 des 21-Tage-Zyklus gegeben [1]. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen, ergeben sich somit jeweils 17,4 Zyklen pro Jahr.

² Neben dem in der Studie angewandten mFOLFOX6-Schema stehen für FOLFOX in der Literatur weitere Protokolle zur Verfügung (z. B. FOLFOX4 oder FOLFOX6). Eine ASCO-Auswertung aus dem Jahr 2021 zeigt, dass von 3.137 Patienten 2.937 Patienten mit dem mFOLFOX6-Schema behandelt wurden gegenüber 152 Behandlungen mit FOLFOX6 und 48 Behandlungen mit FOLFOX4 [2]. Daher kann das in der BREAKWATER-Studie verwendete FOLFOX-Protokoll (mFOLFOX6) als Standardprotokoll in der Versorgungspraxis angesehen werden.

Bevacizumab

In der Zulassungsstudie BREAKWATER konnte Bevacizumab optional nach ärztlichem Ermessen zu den Chemotherapien gegeben werden. Eine genaue Dosierung oder Therapiedauer ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen [1]. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene, als intravenöse Infusion applizierte Bevacizumab-Dosis entweder 5 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal pro 2-Wochen-Zyklus oder 7,5 mg/kg bzw. 15 mg/kg KG einmal pro 3-Wochen-Zyklus [12]. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen, ergeben sich somit 26,1 Zyklen (2-Wochen-Zyklus) oder 17,4 Zyklen (3-Wochen-Zyklus) pro Jahr.

FOLFIRI (5-FU/Folinsäure/Irinotecan)

Im Rahmen des FOLFIRI-Schemas wird 5-FU an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 400 mg/m² KOF als Bolus und mit einer Dosierung von 2.400 mg/m² KOF als kontinuierliche Infusion über 46 bis 48h verabreicht [1]. Die Dosierung für Folinsäure beträgt 400 mg/m² KOF an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus [1]. Irinotecan wird im Rahmen des FOLFIRI-Schemas in einer Dosierung von 180 mg/m² KOF an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus gegeben [1]. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen, ergeben sich somit für 5-FU, Folinsäure und Irinotecan jeweils 26,1 Zyklen pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 ^b				
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	365	300 mg (4 Kapseln à 75 mg)	109.500 mg (365 x 300 mg)
Cetuximab		26,1	957,5 mg ^c (2 x 500 mg Infusions-lösung)	26.100 mg (26,1 x 1.000 mg)
mFOLFOX6 ^b				
5-FU Bolus + Infusion	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	26,1	<u>Bolus:</u> 766,0 mg ^c (1 x 1.000 mg Infusions-lösung)	26.100 mg (26,1 x 1.000 mg)
		52,2 (Start an Tag 1 über 46-48h)	<u>Infusion:</u> 4.596,0 mg ^c (1 x 5.000 mg Infusions-lösung)	130.500 mg (26,1 x 5.000 mg)
				<u>Gesamt:</u> 156.600 mg
Folinsäure		26,1	766,0 mg ^c (1 x 800 mg Infusions-lösung)	20.880 mg (26,1 x 800 mg)
Oxaliplatin		26,1	162,8 mg ^c (1 x 200 mg Infusions-lösung)	5.220 mg (26,1 x 200 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
mFOLFOX^b				
5-FU Bolus + Infusion	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	26,1	<u>Bolus:</u> 766,0 mg ^c (1 x 1.000 mg Infusions-lösung)	26.100 mg (26,1 x 1.000 mg)
		52,2 (Start an Tag 1 über 46-48h)	<u>Infusion:</u> 4.596,0 mg ^c (1 x 5.000 mg Infusions-lösung)	130.500 mg (26,1 x 5.000 mg)
				<u>Gesamt:</u> 156.600 mg
Folinsäure		26,1	766,0 mg ^c (1 x 800 mg Infusions-lösung)	20.880 mg (26,1 x 800 mg)
Oxaliplatin		26,1	162,8 mg ^c (1 x 200 mg Infusions-lösung)	5.220 mg (26,1 x 200 mg)
± Bevacizumab		26,1	391,5 mg ^d oder 783,0 mg ^d (1 bzw. 2 x 400 mg Infusions-lösung)	10.440 mg: 26,1 x 1 x 400 mg 20.880 mg: 26,1 x 2 x 400 mg
FOLFOXIRI^b				
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	26,1	4.596,0 mg ^c (1 x 5.000 mg Infusions-lösung) 6.128 mg ^c (1 x 10.000 mg Infusions-lösung)	130.500 mg (26,1 x 5.000 mg) 261.000 mg (26,1 x 10.000 mg) <u>Gesamt:</u> 130.500 mg oder 261.000 mg
Folinsäure		26,1	766,00 mg ^c (1 x 800 mg)	20.880 mg (26,1 x 800 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Infusionslösung)	
Oxaliplatin		26,1	162,8 mg ^c (1 x 200 mg Infusionslösung)	5.220 mg (26,1 x 200 mg)
Irinotecan		26,1	316,0 mg ^c (1 x 300 mg + 1 x 40 mg Infusionslösung)	8.874 mg (26,1 x 300 mg + 26,1 x 40 mg)
±Bevacizumab		26,1	391,5 mg ^d oder 783,0 mg ^d (1 bzw. 2 x 400 mg Infusionslösung)	10.440 mg: 26,1 x 1 x 400 mg 20.880 mg: 26,1 x 2 x 400 mg
CAPOX^b				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	243,6	1.800 mg ^{c,e} (2 x 150 mg Tabletten + 3 x 500 mg Tabletten)	146.160 mg (2 x 243,6 x 2 x 150 mg) 730.800 mg (2 x 243,6 x 3 x 500 mg) <u>Gesamt:</u> 876,960 mg
Oxaliplatin		17,4	249,0 mg ^c (1 x 200 mg + 1 x 50 mg Infusionslösung)	4.350 mg (17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg)
±Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	17,4	<u>587,3 mg^d</u> (1 x 400 mg + 2 x 100 mg Infusionslösung) <u>1.174,5 mg^d</u> (3 x 400 mg Infusionslösung)	10.440 mg: 17,4 x 400 mg + 17,4 x 2 x 100 mg 20.880 mg: 17,4 x 3 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
FOLFIRI^b				
5-FU Bolus + Infusion	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	26,1	<u>Bolus:</u> 766,0 mg ^c (1 x 1.000 mg Infusions-lösung)	26.100 mg (26,1 x 1.000 mg)
		52,2 (Start an Tag 1 über 46-48h)	<u>Infusion:</u> 4.596,0 mg ^c (1 x 5.000 mg Infusions-lösung)	130.500 mg (26,1 x 5.000 mg)
				<u>Gesamt:</u> 156.600 mg
Folinsäure		26,1	766,00 mg ^c (1 x 800 mg Infusions-lösung)	20.880 mg (26,1 x 800 mg)
Irinotecan		26,1	344,7 mg ^c (1 x 300 mg + 2 x 40 mg Infusions-lösung)	9.918 mg (26,1 x 300 mg + 26,1 x 2 x 40 mg)
± Bevacizumab		26,1	391,5 mg ^d oder 783,0 mg ^d (1 bzw. 2 x 400 mg) Infusions-lösung)	10.440 mg: 26,1 x 1 x 400 mg 20.880 mg: 26,1 x 2 x 400 mg
a: Die Angaben inkludieren Verwurf. b: Es werden die in der Zulassungsstudie BREAKWATER verwendeten Therapieschemata zugrunde gelegt [1]. c: Unter Berücksichtigung des Standardpatienten mit 1,92 m² KOF [17]. d: Unter Berücksichtigung des Standardpatienten mit 78,3 kg Körpergewicht [17]. e: Laut Fachinformation von Capecitabin wird bei einer KOF von 1,92 und einer Standarddosis von 1.000 mg/m² von einer täglichen Dosierung von 1.800 mg ausgegangen. Es werden 2 Tabletten à 150 mg und 3 Tabletten à 500 mg angesetzt [6]. 5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; KOF: Körperoberfläche; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5 Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich

sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-14 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Encorafenib bzw. basierend auf der Art der Gabe in der Zulassungsstudie BREAKWATER – unter Berücksichtigung der in den Leitlinien der DGHO und der AWMF sowie dem Zusatzdokument zur medikamentösen Tumorthherapie angegebenen Schemata (siehe ebenfalls Abschnitt 3.3.1). Zudem werden die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr herangezogen (siehe Tabelle 3-13). Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Arzneimittel und die Packungsgrößen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2026) entnommen.

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des KG bzw. der KOF erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt [17]. Demnach beträgt das durchschnittliche KG eines Erwachsenen 78,3 kg.

Der Verbrauch von Wirkstoffen, deren Dosierung sich auf die KOF bezieht, wurde anhand der Du-Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt [18].

$$KOF [m^2] = (Körpergewicht^{0,425} [kg] \times Körpergröße^{0,725} [cm] \times 71,84 [m^2 / kg \times cm]) / 10.000$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,92 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei der Berechnung des Verbrauchs wird eventuell entstehender Verwurf rechnerisch miteinbezogen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Encorafenib		
BRAFTOVI 75 mg Hartkapseln (168 Stk.)	6.120,90 € ^b	6.119,13 € (0,00€ ^c ; 1,77 € ^d)
Cetuximab		
Erbitux 5 mg/ml, 100 ml Infusionslösung (1 Stk.)	1.778,81 €	1.678,74 € (98,30 € ^c ; 1,77 € ^d)
5-FU		
5-FU medac 50 mg/ml 1.000 mg Injekt.-/Infus.-Lsg. (1 Stk.)	16,67 € ^e	14,48 € (0,42 € ^c ; 1,77 € ^d)
5-FU medac 50 mg/ml 5.000 mg Injekt.-/Infus.-Lsg. (1 Stk.)	34,02 € ^e	30,45 € (1,80 € ^c ; 1,77 € ^c)
5-FU medac 50 mg/ml 10.000 mg Injekt.-/Infus.- Lsg. (1 Stk.)	53,17 € ^e	48,09 € (3,31 € ^c ; 1,77 € ^d)
Folinsäure		
RIBOFOLIN 10 mg/ml 800 mg Injektionslösung (5 Stk.)	2.221,11 € ^e	2.042,83 € (176,51 € ^c ; 1,77 € ^d)
Oxaliplatin		
OXALI-Bendalis 5 mg/ml 200 mg Konz.z.Her.e.Inf.- Lsg. (1 Stk)	395,68 €	375,67 € (18,24 € ^c ; 1,77 € ^d)
OXALI-Bendalis 5 mg/ml 50 mg Konz.z.Her.e.Inf.- Lsg.	107,40 €	101,07 € (4,56 € ^d ; 1,77 € ^d)
Irinotecan		
IRINOTECAN HCl AqVida 20 mg/ml 300 mg Infusionslösung	568,26 €	500,05 € (66,44 € ^c ; 1,77 € ^d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
IRINOTECAN HCl AqVida 20 mg/ml 40 mg Infusionslösung	85,60 €	74,42 € (9,41 € ^c ; 1,77 € ^d)
Capecitabin		
Capecitabin Amarox 150 mg Filmtabletten (120 Stk.)	54,15 € ^e	48,99 € (3,39 € ^c ; 1,77 € ^d)
Capecitabin Amarox 500 mg Filmtabletten (120 Stk.)	151,84 € ^e	138,95 € (11,12 € ^c ; 1,77 € ^d)
Bevacizumab		
MVASI 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.Dsfl. (1 Stk.)	671,80 €	633,46 € (36,57 € ^c ; 1,77 € ^d)
MVASI 25 mg/ml 100 mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.Dsfl. (1 Stk.)	176,43 €	165,52 € (9,14 € ^c ; 1,77 € ^d)
Stand Lauer-Taxe: 01.05.2026. a: 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 [19]. 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. b: Für Encorafenib erfolgte zum 01.06.2026 eine Preisanpassung auf 6.102,37 € (Taxe-VK). c: Herstellerrabatte nach § 130a SGB V d: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V e: Festbetrag 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zbAM als auch bei den zVT berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der

Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des errechneten Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Stand der Information ist der 01.05.2026.

Mit den in Tabelle 3-15 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Die Berechnungen der Kosten des zbAM und der zVT nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [20].

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 [19]. 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.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6				
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	-	-	-
Cetuximab ^a		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
mFOLFOX6				
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2x pro 14-Tage-Zyklus (1x Bolus und 1x Infusion)	52,2 (2 x 26,1)
9)Folinsäure		Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
mFOLFOX6				
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2x pro 14-Tage-Zyklus (1x Bolus und 1x Infusion)	52,2 (2 x 26,1)
Folinsäure		Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
±Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
FOLFOXIRI				
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Folinsäure	Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Irinotecan		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
±Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
CAPOX				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	-	-	-
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
±Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
FOLFIRI				
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2x pro 14-Tage-Zyklus (1x Bolus und 1x Infusion)	52,2 (2 x 26,1)
Folinsäure		Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Irinotecan		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
±Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
a: Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix), müssen 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				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind [9]. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA [21]. 5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5 Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-16 werden nur die Kosten, die bei der Herstellung der entsprechenden Lösungen pro applikationsfertiger Einheit anfallen, angegeben. Der Auszug der dafür anfallenden Kosten wurde der Hilfstaxe entnommen [22]. Von der Darstellung anfallender Kosten, die nicht über die im Rahmen der üblichen Anwendung im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wird abgesehen. Darunter fallen z. B. ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten regelhafter Laborleistungen, Kosten für die Applikation des Arzneimittels, Routineuntersuchungen und Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs. Des Weiteren werden keine Kosten für die Ermittlung des BRAF-V600E-Mutationsstatus erhoben. Die Testung wird gemäß den im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien als Routinediagnostik im Rahmen der Behandlung von Patienten mit mKRK angesehen [10, 23, 24].

Laut Cetuximab-Fachinformation müssen 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. Der Fachinformation sind hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben zu entnehmen, weshalb – analog zur Vorgehensweise des G-BA – die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind [21].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Kosten bei Verabreichung der jeweiligen Arzneimittel wurden der Hilfstaxe entnommen [22]. Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00/81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00/71,00 € abrechnungsfähig.“ sowie „Für die Herstellung parenteraler Calcium- und Natriumfolinatlösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00/39,00 € abrechnungsfähig.“ Da die Schiedsstelle mit Beschluss vom 14.10.2022 den Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern in Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 auf 100 € pro applikationsfertiger Einheit festgelegt hat und die anhängige Klage noch nicht abschließend geklärt ist, wird von jeweils 100 € ausgegangen [22].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6			
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	-	-
Cetuximab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 €
mFOLFOX6			
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.220,00 €
Folinsäure		Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	2.610,00 €
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
mFOLFOX6			
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.220,00 €
Folinsäure		Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	2.610,00 €
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
±Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 €
FOLFOXIRI			
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Folinsäure	Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	2.610,00 €
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
Irinotecan		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
±Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 €
CAPOX			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	-	-
Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1,740,00 €
±Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1,740,00 €
FOLFIRI			
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.220,00 €
Folinsäure		Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	2.610,00 €
Irinotecan		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
±Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 €
5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5 Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6					
Encorafenib ^a	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF- V600E- Mutation in der Erstlinie	53.178,15 €	-	-	53.178,15 €
Cetuximab		87.630,23 €	-	2.610,00 €	90.240,23 €
mFOLFOX6					
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF- V600E- Mutation in der Erstlinie	<u>Bolus:</u> 377,93 € <u>Infusion:</u> 794,75 € <u>Gesamt:</u>	-	5.220,00 €	6.392,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		1.172,68 €			
Folinsäure		10.663,57 €	-	2.610,00 €	13.273,57 €
Oxaliplatin		9.804,99 €	-	2.610,00 €	12.414,99 €
Summe mFOLFOX6: 32.081,24 €					
Summe EC+mFOLFOX6: 175.499,62 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
mFOLFOX6					
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	<u>Bolus:</u> 377,93 € <u>Infusion:</u> 794,75 € <u>Gesamt:</u> 1.172,68 €	-	5.220,00 €	6.392,68 €
Folinsäure		10.663,57 €	-	2.610,00 €	13.273,57 €
Oxaliplatin		9.804,99 €	-	2.610,00 €	12.414,99 €
Summe mFOLFOX6: 32.081,24 €					
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	16.533,31 € oder 33.066,61 €	-	2.610,00 €	19.143,31 € oder 35.676,61 €
Summe mFOLFOX6+Bevacizumab: 51.224,55 € oder 67.757,85 €					
FOLFOXIRI					
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	794,75 € oder 1.255,15 €	-	2.610,00 €	3.404,75 € oder 3.865,15 €
Folinsäure		10.663,57 €	-	2.610,00 €	13.273,57 €
Oxaliplatin		9.804,99 €	-	2.610,00 €	12.414,99 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Irinotecan		<u>300 mg:</u> 13.051,31 € <u>40 mg:</u> 1.942,36 € <u>Gesamt:</u> 14.993,67 €	-	2.610,00 €	17.603,67 €
Summe FOLFOXIRI: 46.696,98 € oder 47.157,38 €					
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	16.533,31 € oder 33.066,61 €	-	2.610,00 €	19.143,31 € oder 35.676,61 €
Summe FOLFOXIRI+Bevacizumab: 65.840,29 € oder 82.833,99 €					
CAPOX					
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	2.090,21 €	-	-	2.090,21 €
Oxaliplatin		8.295,28 €	-	1.740,00 €	10.035,28 €
Summe CAPOX: 12.125,49 €					
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	16.782,30 € oder 33.066,61 €	-	1.740,00 €	18.522,30 € oder 34.806,61€
Summe CAPOX+Bevacizumab: 30.647,79 €-46.932,10 €					
FOLFIRI					
5-FU	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	<u>Bolus:</u> 377,93 € <u>Infusion:</u> 794,75 € <u>Gesamt:</u> 1.172,68 €	-	5.220,00 €	6.392,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Folinsäure		10.663,57 €	-	2.610,00 €	13.273,57 €
Irinotecan		<u>300 mg:</u> 13.051,31 € <u>40 mg:</u> 3.884,72 € <u>Gesamt:</u> 16.936,03 €	-	2.610,00 €	19.546,03 €
Summe FOLFIRI: 39.212,28 €					
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	16.533,31 € oder 33.066,61 €	-	2.610,00 €	19.143,31 € oder 35.676,61 €
Summe FOLFIRI+Bevacizumab: 58.355,59 € oder 74.888,89 €					
a: 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 €. 5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; EC: Encorafenib; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5 Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom Quelle: [20]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aktuelle Versorgungssituation

Die Zielpopulation für EC+FOLFOX umfasst die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation. Für diese spezifische Behandlungssituation sind außer EC+FOLFOX keine weiteren Wirkstoffe explizit zugelassen. Für die Erstlinientherapie

des mKRK, welches auch BRAF-V600E-Mutationen umfasst, stehen unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren (z. B. Komorbiditäten und Tumorbiologie) unterschiedliche Chemotherapiekombinationen sowie Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung. Allerdings werden Patienten mit mKRK und dMMR-/MSI-H-Status leitlinienkonform direkt mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelt und stellen somit keine Teilpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet dar (siehe Abschnitt 3.1). Mit EC+FOLFOX steht den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erstmals ein zielgerichteter Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten mit intaktem MMR und/oder mikrosatellitenstabilem Status künftig mit EC+FOLFOX behandelt werden wird. Gleichwohl ist anzunehmen, dass weiterhin ein Teil der Verschreibungen aufgrund möglicher Kontraindikationen der Kombinationspartner (Cetuximab und/oder Oxaliplatin) oder auch Komorbiditäten auf die genannten Chemotherapiekombinationen entfällt.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Encorafenib verweist bezüglich Kontraindikationen lediglich auf Überempfindlichkeiten gegenüber den Wirkstoffen oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels [3]. Speziell bei Cetuximab kann es zudem zu (schweren) Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Es wird daher davon ausgegangen, dass es aufgrund von Kontraindikationen der Kombinationspartner zu einer nicht bezifferbaren Verminderung der Versorgungsanteile kommen kann.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Therapie mit EC+FOLFOX erfolgt ambulant, ein stationärer Aufenthalt ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Behandlung der Zielpopulation sind im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie verschiedene Behandlungsoptionen geeignet, welche von individuellen Faktoren wie z. B. Komorbiditäten abhängen. Für die Behandlung mit EC+FOLFOX kommen grundsätzlich alle Patienten der Zielpopulation in Frage, es ist jedoch anzunehmen, dass ein Teil der Verschreibungen auf andere patientenindividuelle Therapien entfällt. Pierre Fabre geht jedoch davon aus, dass EC+FOLFOX im Laufe der Zeit einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen wird. Insgesamt ist hierbei zu beachten, dass es durch den Markteintritt von EC+FOLFOX nicht zu einer Ausweitung der versorgten Patienten kommt. Eine genaue Quantifizierung der Versorgungsanteile ist zum jetzigen Zeitpunkt aus den oben beschriebenen Gründen nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen der Arzneimittel, der im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien oder Publikationen zu Studien entnommen.

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße, auf Grundlage derer entsprechende Dosisberechnungen durchgeführt werden, entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes.

Die Kosten des zbAM und der zVT sowie der vergleichbaren Therapiealternativen wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.05.2026). Angaben zu den Kosten der sonstigen GKV-Leistungen für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beziehen sich auf die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Inc. Studie BREAKWATER - Übersicht der Interims-Studienberichte 2026.
2. Webster-Clark M, Sanoff HK, Keil AP, Sturmer T, Westreich D, Lund JL. Comparing FOLFOX delivery in trial and real-world populations using longitudinal cumulative dose. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):1521-.
3. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2026) - Encorafenib. 2026.

4. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 02/2025). 2025.
5. Bendalis GmbH. Fachinformation Oxali-Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 03/2025). 2025.
6. AmaroX Pharma GmbH. Capecitabin AmaroX Filmtabletten (Stand: 05/2025) 2025.
7. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofolin® 10 mg/ml Injektionslösung (Stand 05/2017) - Folsäure. 2017. [Zugriff
8. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung (Stand 11/2024) - 5-FU. 2024.
9. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung (Stand 12/2024) - Cetuximab. 2024.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.1, 2026, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2026. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.1.pdf. [Zugriff am: 03.03.2026]
11. Cremolini C, Chalabi M, Elez E, Fassin M, Gelli M, Goere D, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2026.
12. Amgen GmbH. Fachinformation MVASI® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 12/2025) - Bevacizumab. 2025.
13. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: 02/2024 2024. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/login_form?came_from=/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoesse-tumorthherapie. [Zugriff am: 12.11.2025]
14. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. Br J Cancer. 2021;124(3):587-94.
15. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020;383(23):2207-18.
16. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2020;38(27):3175-84.
17. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2025 (Erstergebnisse), (Stand: 21. April 2026). 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. [Zugriff am: 04.05.2026]
18. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
19. GKV-Spitzenverband. Bekanntmachung von Beschlüssen des GKV-Spitzenverbandes nach § 35 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch. Vom 8. Juni 2026.
20. Pierre Fabre Pharma GmbH. Berechnungen der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 2026.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.02.2026]
22. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 01.11.2025. 2025.
23. Hofheinz R-D, Borner M, Eisterer W, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2026. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.05.2026]
24. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Eisterer W, Faber G, Folprecht G, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2026. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.05.2026]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation zu Encorafenib entnommen, soweit sie für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant sind [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Patientenauswahl

Vor der Einnahme von Encorafenib müssen Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben. Wenn das CE-gekennzeichnete IVD nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurden nur bei Patienten mit Melanomentumoren, die BRAF-V600E- und V600K-Mutationen aufweisen, bei Kolorektalkarzinomen mit einer BRAF-V600E-Mutation oder bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp, Kolorektalkarzinomen vom BRAF Wildtyp oder NSCLC vom BRAF Wildtyp verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg (4 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab (wöchentliches Dosierschema) oder in Kombination mit Cetuximab (zwei-wöchentliches Dosierschema) und FOLFOX. Für die Dosierung oder die empfohlenen Dosisanpassungen gleichzeitig verabreichter chemotherapeutischer Arzneimittel und Cetuximab wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

*Dosisanpassungen*Kolorektalkarzinom

Bei Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein (siehe Tabelle 3-20, Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22).

Für Informationen zur Dosierung und den empfohlenen Dosisanpassungen von Cetuximab und FOLFOX (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin) wird auf die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels verwiesen.

Empfehlungen zur Dosisreduktion von Encorafenib finden sich in Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX in der Indikation Kolorektalkarzinom

Dosisstufe	Encorafenib-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX
Anfangsdosis	Vier 75 mg Kapseln (300 mg) einmal täglich
1. Dosisreduktion	Drei 75 mg Kapseln (225 mg) einmal täglich
2. Dosisreduktion	Zwei 75 mg Kapseln (150 mg) einmal täglich Encorafenib ist dauerhaft abzusetzen, wenn der Patient eine Dosis von 150 mg (zwei 75 mg Kapseln) einmal täglich nicht verträgt.
FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin	

Wird Encorafenib dauerhaft abgesetzt, sollte auch Cetuximab abgesetzt werden. FOLFOX kann gemäß dem Therapiestandard alleine weitergeführt werden.

Wird Cetuximab dauerhaft abgesetzt, sollte auch Encorafenib abgesetzt werden. FOLFOX kann gemäß dem Therapiestandard alleine weitergeführt werden.

Wenn FOLFOX dauerhaft abgesetzt wird, kann die Kombination von Encorafenib und Cetuximab fortgeführt werden.

Melanom, Kolorektalkarzinom und NSCLC

Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind nachstehend und in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 angegeben.

Neue primäre kutane maligne Erkrankungen: Keine Dosisanpassungen für Encorafenib erforderlich.

Neue primäre nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation: Es sollte erwogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<i>Hautreaktionen</i>	
Grad 2	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
Grad 3	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 3) wieder aufgenommen werden.
Grad 4	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)</i>	
Grad 2	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt und unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) sollten eingeleitet werden. Wenn innerhalb von 2 Wochen trotz unterstützender Behandlung keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Grad 3	Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt, unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) eingeleitet und der Patient wöchentlich untersucht werden. Die Behandlung mit Encorafenib sollte nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<i>Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis</i>	
Grad 1-3	Wenn eine Uveitis Grad 1 oder 2 nicht auf eine spezifische (z. B. topische) Augenbehandlung anspricht oder bei einer Uveitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Encorafenib ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle innerhalb von 2 Wochen wiederholt werden. Wenn es sich um eine Uveitis Grad 1 handelt und diese auf Grad 0 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn es sich um eine Uveitis Grad 2 oder 3 handelt und diese auf Grad 0 oder 1 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn innerhalb von 6 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die ophthalmologische Kontrolle wiederholt und die Behandlung mit Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
Grad 4	Die Behandlung mit Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt und eine Nachuntersuchung mittels ophthalmologischer Kontrolle durchgeführt werden.
<i>QTc-Verlängerung</i>	
QTcF > 500 ms und Veränderung um ≤ 60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn	Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Behandlung mit Encorafenib sollte mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn QTcF ≤ 500 ms. Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn die QTc-Verlängerung mehr als einmal auftritt.
QTcF > 500 ms und Anstieg um > 60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
<i>Abnormale Leberwerte</i>	
Grad 2 (Aspartat-Amino-Transferase (AST) oder Alanin-Amino-Transferase (ALT) > 3 x – ≤ 5 x Obergrenze des Normbereichs (ULN))	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn innerhalb von 4 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib pausiert werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 oder auf Werte vor Behandlungsbeginn bzw. Ausgangswerte und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 x ULN und Bilirubin im Blut > 2 x ULN)	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden. Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5x ULN und Bilirubin im Blut > 2x ULN)	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.
Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
a: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03 ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PPES: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom; QTc: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia; ULN: Obere Grenze des Normbereichs	

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX bei sonstigen Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung	Encorafenib
Erneut auftretende oder nicht akzeptable Nebenwirkungen Grad 2 Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
Erstes Auftreten von irgendeiner Nebenwirkung Grad 4	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Dauerhaftes Absetzen von Encorafenib sollte in Erwägung gezogen werden.
Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vergessene Dosen

Falls eine Encorafenib-Dosis vergessen wurde, sollte diese nur dann nachgeholt werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt.

Erbrechen

Falls es nach der Einnahme von Encorafenib zum Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung kann eine erhöhte Encorafenib-Exposition auftreten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Encorafenib sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen.

Für Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung ist, basierend auf einer populations- pharmakokinetischen (PK) Analyse, keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten mit Encorafenib vor. Daher kann die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden. Encorafenib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Braftovi ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Sie können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Für Patienten, die die Kapseln nicht schlucken können, können sie geöffnet und der Inhalt mit einer kleinen Menge (etwa 20 ml) Apfelmus vermischt und sofort eingenommen werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Encorafenib wird in Kombination mit Binimetinib (bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation und bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation) oder in Kombination mit Cetuximab (bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die bereits eine systemische Vorbehandlung erhalten haben) oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX (zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem BRAF-V600E-mutierten metastasierten Kolorektalkarzinom) gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Binimetinib,

Cetuximab, 5-Fluorouracil, Folinsäure oder Oxaliplatin, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels.

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Unter Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zeigte sich eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptomatische Verminderung der Auswurfraction. Es wird empfohlen, die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) mittels Echokardiogramm oder MUGA (Multigated Acquisition)-Scan vor Behandlungsbeginn mit Encorafenib und Binimetinib, einen Monat nach Therapiebeginn und während der weiteren Behandlung ca. alle 3 Monate bzw. bei klinischer Indikation häufiger, zu bestimmen. Sollte während der Behandlung eine LVD auftreten, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Die Sicherheit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit einer Ausgangs- LVEF unter 50 % oder unterhalb des Normbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, einem Abfall der LVEF entsprechend Grad 3 bis 4 oder einem absoluten Abfall der LVEF um ≥ 10 % vom Ausgangswert sollten Binimetinib und Encorafenib abgesetzt und die LVEF alle 2 Wochen bis zur Erholung auf den Ausgangswert untersucht werden.

Blutungen

Bei Anwendung von Encorafenib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozyten- Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 3-22) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Encorafenib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Uveitis, Iritis und Iridozyklitis. Auch Pigmentepithelabhebungen (RPED) wurde bei Patienten, die Encorafenib in Kombination mit Binimetinib erhielten, beschrieben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.

Wenn während der Behandlung eine Uveitis, einschließlich Iridozyklitis und Iritis, auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Wenn der Patient während der Behandlung eine RPED oder Netzhautvenenverschluss (RVO) entwickelt, siehe Anweisungen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Eine gezielte QT-Intervall-Studie zur Beurteilung des Potenzials von Encorafenib hinsichtlich der Verlängerung des QT-Intervalls wurde nicht durchgeführt.

Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass Encorafenib als Einzelwirkstoff das Potenzial besitzt, die Herzfrequenz leicht zu erhöhen. Die Ergebnisse gepoolter Kombinationsstudien zu Encorafenib und Binimetinib mit den empfohlenen Dosen sowie einer Studie zu Encorafenib als Einzelwirkstoff deuten darauf hin, dass Encorafenib das Potenzial hat, eine geringfügige Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) zu bewirken (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Es gibt nicht genügend Daten, um eine klinisch signifikante expositionsabhängige QT-Verlängerung auszuschließen.

Aufgrund des potenziellen Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte, einschließlich Magnesium und Kalium, zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren.

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 Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringerung, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neue primäre maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primäre kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können unter Encorafenib auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Kutane maligne Erkrankungen: Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten traten kutane maligne Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom auf.

Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten wurden neue primäre Melanome beschrieben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden. Die Patienten sollten angewiesen

werden, ihren Arzt umgehend über die Entwicklung neuer Hautläsionen zu informieren. Die Behandlung mit Encorafenib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen: Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib maligne Erkrankungen fördern, die mit der RAS-Aktivierung durch Mutation oder anderen Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten eines TLS, das tödlich verlaufen kann, wurde mit der Anwendung von Encorafenib in Verbindung mit Binimetinib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und je nach klinischer Indikation umgehend behandelt werden, und eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sollte in Betracht gezogen werden.

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Encorafenib wurden abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von AST und ALT, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Da Encorafenib vorwiegend über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition mit Encorafenib auftreten, die innerhalb der zwischen den Patienten beobachteten Expositionsvariabilität liegt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Die Anwendung von Encorafenib muss bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktionstests sowie EKG-Untersuchungen entsprechend der klinischen Indikation.

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Die Anwendung von Encorafenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Anwendung von Encorafenib als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab wurde häufig ein Anstieg des Kreatininwertes berichtet. Die beobachteten Fälle von Nierenversagen, einschließlich akutem Nierenschaden und Niereninsuffizienz, waren im Allgemeinen mit Erbrechen und Dehydratation assoziiert. Zu den weiteren begünstigenden Faktoren zählten Diabetes und Hypertonie. Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Sollten sich erhöhte Kreatininwerte zeigen, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen des Arzneimittels erfolgen (siehe Tabelle 3-22). Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Die gleichzeitige Anwendung starker Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Encorafenib sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor unumgänglich ist, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitors mit Encorafenib sollte mit Vorsicht erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Encorafenib wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten (Diltiazem) und starken (Posaconazol) CYP3A4-Inhibitoren und Encorafenib als Einmalgabe bei gesunden Probanden führte zu einem 2- bzw. 3-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einem Anstieg der maximalen Encorafenib-Konzentration (C_{max}) um 44,6 % bzw. 68,3 %.

Modellbasierte Vorhersageanalysen deuten darauf hin, dass die Wirkung von Posaconazol nach wiederholter Anwendung hinsichtlich AUC ähnlich (3-facher Anstieg) und hinsichtlich C_{max} geringfügig höher (2,7-facher Anstieg) sein könnte. Modellbasierte Prädiktionsanalysen mit Ketoconazol deuten auf einen Anstieg um das ungefähr 5-fache für die Encorafenib-AUC und das 3- bis 4-fache für die Encorafenib-C_{max} nach Verabreichung von 450 bzw. 300 mg Encorafenib einmal täglich hin.

Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit starken CYP3A4-Inhibitoren vermieden werden (aufgrund einer erhöhten Encorafenib-Exposition und eines möglichen Anstiegs der Toxizität, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol und Grapefruitsaft. Lässt sich die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermeiden, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren sollte mit Vorsicht erfolgen. Beispiele für moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir und Imatinib. Wird Encorafenib gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor verabreicht, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit einem starken CYP3A4-Induktor wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht; eine Verringerung der Encorafenib-Exposition ist jedoch wahrscheinlich und kann zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Encorafenib führen. Starke CYP3A4-Induktoren sind u. a. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut. Die Anwendung anderer Substanzen ohne bis moderatem CYP3A4-induzierenden Potenzial sollte in Erwägung gezogen werden.

Wirkung von Encorafenib auf andere Arzneimittel

CYP-Substrate

Encorafenib ist ein starker Induktor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten (z. B. hormonelle Kontrazeptiva) kann zum Wirksamkeitsverlust dieser Substanzen führen. Wenn die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischen Index nicht vermieden werden kann, ist die Dosis dieser Substrate gemäß ihrer zugelassenen Fachinformation anzupassen.

Encorafenib ist ein UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1 (UGT1A1)-Inhibitor. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Wirkstoffen, die Substrate von UGT1A1 sind (z. B. Raltegravir, Atorvastatin, Dolutegravir), kann deren Exposition erhöht sein; daher sollte diese Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Transporter Substrate

In vivo ist Encorafenib ein Inhibitor vom organischen Anionentransporter Polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 und/oder Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die gleichzeitige Verabreichung von Encorafenib mit OATP1B1-, OATP1B3- oder BCRP-Substraten (wie Rosuvastatin, Atorvastatin oder Methotrexat) kann zu erhöhten Konzentrationen führen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

In vitro ist Encorafenib ein potenzieller Inhibitor einer Reihe anderer Transporter. Wirkstoffe, die Substrate der renalen Transporter OAT1, OAT3, OCT2 (wie Furosemid oder Penicillin),

des hepatischen Transporters OCT1 (wie Bosentan) oder von P-gp (z. B. Posaconazol) sind, können ebenfalls eine erhöhte Exposition aufweisen. Daher sollten diese Wirkstoffe, die Substrate von Transportern sind, nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Encorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Daher sind Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, anzuweisen, eine zusätzliche oder alternative Methode wie eine Barrieremethode (z. B. Kondom) während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Encorafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Encorafenib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Wenn Encorafenib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Encorafenib schwanger wird, muss sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Encorafenib-Therapie abgesetzt wird. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter in Betracht zu ziehen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Encorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Befunden kann die Verwendung von Encorafenib die Fertilität fortpflanzungsfähiger Männer beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Da diesbezüglich die klinische Relevanz unklar ist, sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko der Beeinträchtigung der Spermatogenese informiert werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Encorafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien sind bei einigen Patienten unter Encorafenib Sehstörungen aufgetreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge

zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (European Public Assessment Report [EPAR] – Produktinformation) von Encorafenib entnommen [2]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein Annex 127a (ehemals Annex IV) des EPAR erstellt. Es liegen somit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Encorafenib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report entnommen [3] und sind in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-23: Übersicht zu wichtigen Punkten in Bezug auf die Sicherheit von Encorafenib (indikationsunabhängig)

Wichtige identifizierte Risiken	– Sekundäre Haut-Neoplasien: kutanes Plattenepithelkarzinom sowie neues primäres Melanom
Wichtige potenzielle Risiken	– QT-Verlängerung – Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation – Überexposition aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von starken oder moderaten CYP450 3A4-Inhibitoren – Überexposition bei Patienten
Fehlende Informationen	– Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Tabelle 3-24: Übersicht zu den Risikominimierungsmaßnahmen

Wichtige Punkte in Bezug auf die Sicherheit	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken in Bezug auf Encorafenib	
Sekundäre Haut-Neoplasien: kutanes Plattenepithelkarzinom sowie neues primäres Melanom	<u>Routine:</u> – Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. <u>Weitere:</u> – Keine
Wichtige potenzielle Risiken in Bezug auf Encorafenib	
QT-Verlängerung	<u>Routine:</u> – Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. – Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. <u>Weitere:</u> – Keine
Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation	<u>Routine:</u> – Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. – Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. <u>Weitere:</u>

Wichtige Punkte in Bezug auf die Sicherheit	Maßnahmen zur Risikominimierung
	– Keine
Überexposition aufgrund der gleichzeitigen Anwendung eines starken oder moderaten CYP450 3A4-Inhibitors	<u>Routine:</u> – Warnhinweis in Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Diskussion in Abschnitt 4.5 der Fachinformation. – Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. <u>Weitere:</u> – Keine
Überexposition bei Patienten mit moderater bis schwere Leberfunktionsstörung	<u>Routine:</u> – Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. <u>Weitere:</u> – Keine
Fehlende Informationen in Bezug auf Encorafenib	
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<u>Routine:</u> – Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. – Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und im betreffenden Abschnitt der Gebrauchsinformation. – Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung eingeschränkt auf in der Krebsbehandlung erfahrene Ärzte. <u>Weitere:</u> – Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Encorafenib.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen sind der Fachinformation und dem CHMP Assessment Report entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2026) - Encorafenib. 2026.
2. Pierre Fabre Médicament. Braftovi. EPAR - Product Information. 2026.
3. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMA/VR/0000304994. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus	„Vor der Einnahme von Encorafenib müssen Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben. Wenn das CE-gekennzeichnete IVD nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.“ (S. 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Überwachung hinsichtlich Sehstörungen	„Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Überwachung hinsichtlich einer Verlängerung des QT-Intervalls	„Aufgrund des potenziellen Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte, einschließlich Magnesium und Kalium, zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren. 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 Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringern, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein
4	Überwachung hinsichtlich kutaner maligner Erkrankungen	„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. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein
5	Überwachung hinsichtlich nicht kutaner maligner Erkrankungen	„Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Beobachtung hin- sichtlich Leberfunk- tionsstörungen	„Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden.“ (S. 4, Abschnitt 4.4) „Bei Patienten mit leichter Leberfunk- tionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktions- tests sowie EKG-Untersuchungen entsprechend der klinischen Indikation.“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
7	Bestimmung des Kreatininwertes	„Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden.“ (S. 5, Abschnitt 4.4)	ja
BRAf: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CT: Computertomografisch; EKG: Elektrokardiogramm Quelle: [1]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-25 haben den Stand von Juni 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version: 2. Quartal 2026 (www.kbv.de/html/ebm.php).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind,

detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2026) - Encorafenib. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.