

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Encorafenib (Braftovi®)*

Pierre Fabre Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib (signifikante Ergebnisse ( $p \leq 0,05$ ) sind fett markiert) .....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DOR	Dauer des Ansprechens ( <i>duration of response</i> )
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5 dimensions</i>
FACT-M	<i>Function Assessment of Cancer Therapy- Melanoma</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase ( <i>Mitogen-activated protein kinase</i> )
MEK	<i>Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase</i>
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage ( <i>overall response rate</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> )
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> )
PT	Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> )
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RR	Risk Ratio
SOC	Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Zeit bis zum Ansprechen ( <i>time to response</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Jechtinger Str. 13 79111 Freiburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Kai Neckermann
<b>Position:</b>	Business Unit Director Oncology DACH
<b>Adresse:</b>	Jechtinger Str. 13 79111 Freiburg
<b>Telefon:</b>	0761/45261840
<b>Fax:</b>	0761/45261868
<b>E-Mail:</b>	kai.neckermann@pierre-fabre.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Médicament
<b>Anschrift:</b>	45, place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Encorafenib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Braftovi®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE46<sup>a</sup></b>
a: Der ATC-Code wird voraussichtlich 2019 in die ATC/DDD-Liste der WHO aufgenommen.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Encorafenib ist ein potenter und hochselektiver ATP (Adenosintriphosphat)-kompetitiver RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma*)-Kinase-Inhibitor, der in Kombination mit Binimetinib zur Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation zugelassen ist. Binimetinib ist ein ATP-unkompetitiver reversibler Inhibitor der Enzyme MEK1 und MEK2 (MAPK/ERK-Kinase). Wie RAF sind auch MEK1 und MEK2 Teil des MAPK-Signalweges (*Mitogen-activated protein kinase*), wobei sie den RAF-Kinasen nachgeschaltet sind.

Durch die Verwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (im Weiteren: Encorafenib/Binimetinib) wird die Signalübertragung im MAPK-Signalweg gezielt an zwei Stellen gehemmt (mutiertes BRAF sowie MEK). Diese Kombination zweier Therapieansätze führt zu einer Verzögerung der Resistenzentstehung und somit zu einem tieferen und länger dauernden Tumorsprechen. Außerdem führt dieser Ansatz zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebens- und der Gesamtüberlebenszeit.

Die bisher in Deutschland zugelassenen BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib greifen an demselben Ziel wie Encorafenib an; und Binimetinib greift, analog zu den in Deutschland zugelassenen MEK-Inhibitoren Cobimetinib und Trametinib, an MEK1/2 an. Dabei unterscheiden sich Encorafenib und Binimetinib durch bestimmte pharmakodynamische Eigenschaften, die Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinations-therapie haben.



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p><b>Abschnitt 4.4</b></p> <p><u>Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus</u></p> <p>Vor der Einnahme von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib muss bei den Patienten eine BRAF V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Tumoren, die eine BRAF V600E und V600K Mutation exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem malignen Melanom vom BRAF Wildtyp angewendet werden.</p> <p><u>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit Progress unter einem BRAF-Inhibitor</u></p> <p>Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung der Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF V600-Mutation fortgeschrit-</p>	20.09.2018	A

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>ten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.</p> <p><b>Abschnitt 5.1</b></p> <p><i>Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurde in einer 2-teiligen, randomisierten (1:1:1), wirkstoff-kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Phase-III-Studie (CMEK162B2301) in Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation untersucht, die mittels BRAF-Assay festgestellt wurden. Die Patienten hatten ein histologisch bestätigtes kutanes Melanom oder ein histologisch bestätigtes Melanom mit unbekanntem Primärtumor; Patienten mit Aderhaut- oder Schleimhautmelanom waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Eine vorherige adjuvante Therapie sowie eine vorherige Immuntherapie-Linie zur Behandlung der nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren zulässig. Eine vorherige Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren war nicht zulässig.</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Gesamtpopulation) <sup>b</sup>	<b>Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib</b> <i>oder</i> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib <i>oder</i> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation unabhängig vom Vorbehandlungsstatus der Patienten zu betrachten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet entsprechend für das gesamte Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib „Vemurafenib/Cobimetinib *oder* Dabrafenib/Trametinib“. Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der beiden genannten Therapien nachgewiesen werden. Da die Zulassungsstudie COLUMBUS einen signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie zeigt, wählt

**Pierre Fabre zur Herleitung des Zusatznutzens die Kombinationstherapie aus **Vemurafenib und Cobimetinib**.**

5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO schreibt vor, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Bei den Nutzenbewertungsverfahren zu den beiden weiteren BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien Vemurafenib/Cobimetinib sowie Dabrafenib/Trametinib wurde jeweils die Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung möglicher Vortherapien betrachtet, d. h. es wurde *keine* Aufteilung der Patientenpopulation in nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten vorgenommen. Gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO gilt aus Sicht von Pierre Fabre das gleiche für das vorliegende Verfahren, d. h. der Zusatznutzen für Encorafenib/Binimetinib ist ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu untersuchen.

Darüber hinaus ist die Abweichung von den vorhergehenden Verfahren für Pierre Fabre nicht nachvollziehbar, da keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientenpopulation vorliegt. Bei einer Aufteilung des Anwendungsgebiets müssen grundsätzlich beide Teilpopulationen für eine Therapie mit einer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination geeignet sein, da ansonsten Encorafenib/Binimetinib keine Therapieoption für diese Patienten wäre und die Teilpopulation somit nicht im Anwendungsgebiet läge. Eine direkt aufeinanderfolgende Behandlung mit zielgerichteten Therapien in der ersten (nicht-vorbehandelte Situation) und zweiten Linie (vorbehandelte Situation) wird in der klinischen Praxis nicht durchgeführt, da eine zielgerichtete Therapielinie aufgrund von Resistenzbildung beendet wird. Wie bereits molekularbiologisch gezeigt, macht ein weiterer gleichsinniger Eingriff in den MAPK-Signalweg nach Resistenzinduktion durch BRAF/MEK-Inhibition keinen Sinn. Auch in Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Encorafenib/Binimetinib wird darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit der Encorafenib/Binimetinib-Kombination bei Patienten, die zuvor mit einem BRAF-Inhibitor behandelt worden sind, geringer sind. Ähnliche Vermerke liegen ebenfalls in der Fachinformation der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren vor. Entsprechend weisen nach BRAF/MEK-Inhibition verabreichte BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen klinisch eine sehr limitierte Wirkung auf. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapiealternative der Immun-Checkpoint-Inhibition ist daher primär die Anwendung dieses Therapieprinzips zu erwarten. BRAF/MEK-Inhibitor-vorbehandelte Patienten fallen somit nicht unter das Therapiegebiet von Encorafenib/Binimetinib. Für das vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten kommen daher, wenn überhaupt, nur diejenigen Patienten in Frage, die mit einer Immun-Checkpoint-Therapie vorbehandelt worden sind. Für diese Patienten kann als Folgetherapie aber nur eine der zielgerichteten Therapieoptionen verwendet werden, da Immun-Checkpoint-Therapien aufgrund des gleichen Wirkmechanismus üblicherweise ebenfalls nicht sequentiell angewendet werden. Somit würde die zVT auch für diese Patienten Vemurafenib/Cobimetinib oder Dabrafenib/Trametinib heißen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für den Vergleich der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie mit der zVT Vemurafenib/Cobimetinib oder Dabrafenib/Trametinib liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Aus diesem Grund wurde zum Vergleich mit der ausgewählten zVT Vemurafenib/Cobimetinib ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vorgelegt. Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich diente Vemurafenib, sodass der indirekte Vergleich unmittelbar auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib aufsetzen konnte.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden die randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) COLUMBUS (Encorafenib/Binimetinib) und coBRIM (Vemurafenib/Cobimetinib) herangezogen. Insgesamt sind die Studienpopulationen der Studien COLUMBUS und coBRIM hinsichtlich aller relevanten Eigenschaften gut vergleichbar. So sind die demographischen und Krankheits-Charakteristika der Patienten, das Studiensetting und die geographische Lokalisation der Studienzentren bzw. Abstammung der Studienteilnehmer sehr ähnlich. Hervorzuheben ist außerdem, dass der hier vorgelegte indirekte Vergleich Endpunkte aller für die Nutzenbewertung geforderter Kategorien, d. h. Mortalität, Morbidität, Sicherheit und sogar gesundheitsbezogene Lebensqualität, beinhaltet, was zu einer sehr hohen Qualität der Ergebnisse in der Gesamtbetrachtung und somit zu einer sehr guten Eignung des indirekten Vergleichs für die frühe Nutzenbewertung führt. Darüber hinaus wird als Vergleichsstudie mit coBRIM eine qualitativ hochwertige und vom G-BA anerkannte Studie herangezogen, anhand derer bereits ein Zusatznutzen abgeleitet wurde.

Die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen, die bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden, zeigen einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der damals festgelegten zVT Vemurafenib für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet. Um eine einheitliche Bewertung aller BRAF/MEK-Inhibitoren zu gewährleisten, werden die Ergebnisse der Studie COLUMBUS (Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib) auch unabhängig vom indirekten Vergleich detailliert dargestellt. Es besteht eine Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib in den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Diese eindeutigen und klinisch relevanten Vorteile gegenüber der Monotherapie mit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vemurafenib liegen auch gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie vor, wie der indirekte Vergleich deutlich zeigt.

**Mortalität**

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ weist Encorafenib/Binimetinib im direkten Vergleich eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie auf (HR [95% KI] = 0,61 [0,466; 0,789],  $p = 0,0002$ ). Das mediane OS beträgt unter Encorafenib/Binimetinib 33,61 Monate, unter der Vemurafenib-Monotherapie lediglich 16,92 Monate.

Im indirekten Vergleich zeigt sich ein Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95% KI] = 0,87 [0,60; 1,24]).

**Morbidität**

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (zentrales Review) zeigt sich im direkten Vergleich eine deutliche statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie (HR [95% KI] = 0,51 [0,394; 0,671],  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS beträgt unter Encorafenib/Binimetinib 14,88 Monate und ist gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie (7,29 Monate) mehr als doppelt so lang.

Im indirekten Vergleich werden die Ergebnisse des Prüfarzt-beurteilten PFS (lokales Review) herangezogen. Hier zeigt sich ein Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95% KI] = 0,81 [0,57; 1,13]).

Im Rahmen des „Tumoransprechens“ werden die Endpunkte „Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen; ORR)“, „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ und „Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; DOR)“ betrachtet. Die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie für das bestätigte ORR im zentralen (RR [95% KI] = 1,55 [1,26; 1,89],  $p < 0,0001$ ) und im lokalen Review (RR [95% KI] = 1,52 [1,28; 1,79],  $p < 0,0001$ ), für die TTR im zentralen (HR [95% KI] = 1,49 [1,164; 1,913],  $p = 0,0016$ ) und lokalen Review (HR [95% KI] = 1,40 [1,107; 1,776],  $p = 0,0050$ ) und für die DOR im zentralen (HR [95% KI] = 0,61 [0,415; 0,904],  $p = 0,0135$ ) und lokalen Review (HR [95% KI] = 0,54 [0,389; 0,744],  $p = 0,0002$ ).

Im indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib wurden die Parameter ORR (lokales Review, RR [95% KI] = 1,09 [0,87; 1,36]) und DOR (lokales Review, RR [95% KI] = 0,90 [0,57; 1,41]) verglichen. Hier liegen Trends zugunsten von Encorafenib/Binimetinib vor, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichen.

Die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie zeigen für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (1 Punkt)“, dass das Risiko einer Verschlechterung des ECOG-PS im Encorafenib/Binimetinib-Arm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm um 46 % reduziert ist (HR

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[95% KI] = 0,54 [0,401; 0,733],  $p < 0,0001$ ; mediane Zeit bis zur Verschlechterung 15,70 vs. 7,39 Monate).

Ein indirekter Vergleich mit Vemurafenib/Cobimetinib ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da diese Auswertung für Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib nicht vorliegt.

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ liegt im direkten Vergleich gegenüber Vemurafenib für die Symptome Fatigue (HR [95% KI] = 0,60 [0,467; 0,784],  $p = 0,0001$ ), Schmerz (HR [95% KI] = 0,55 [0,415; 0,736],  $p < 0,0001$ ), Schlaflosigkeit (HR [95% KI] = 0,60 [0,435; 0,838],  $p = 0,0025$ ), Appetitverlust (HR [95% KI] = 0,44 [0,319; 0,620],  $p < 0,0001$ ) und Diarrhoe (HR [95% KI] = 0,59 [0,434; 0,805],  $p = 0,0009$ ) jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Encorafenib/Binimetinib vor.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib zeigt statistisch signifikante Vorteile für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie in Bezug auf die Symptome Appetitverlust (HR [95% KI] = 0,51 [0,33; 0,77]) und Diarrhoe (HR [95% KI] = 0,30 [0,20; 0,45]). Encorafenib/Binimetinib zeigt für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib.

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (7 mm)“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib vor (HR [95% KI] = 0,49 [0,365; 0,651],  $p < 0,0001$ ). Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 mm).

Ein indirekter Vergleich ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da die Auswertung des Endpunkts in COLUMBUS und coBRIM nicht vergleichbar ist.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der direkte Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib zeigt für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ in den Bereichen globaler Gesundheitszustand (HR [95% KI] = 0,57 [0,425; 0,759],  $p = 0,0001$ ), körperliche Funktion (HR [95% KI] = 0,60 [0,446; 0,802],  $p = 0,0006$ ), Rollenfunktion (HR [95% KI] = 0,57 [0,432; 0,751],  $p < 0,0001$ ), emotionale Funktion (HR [95% KI] = 0,55 [0,388; 0,770],  $p = 0,0005$ ) und soziale Funktion (HR [95% KI] = 0,58 [0,438; 0,778],  $p = 0,0002$ ) – und somit in fast allen Funktionsskalen – statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie.

Im indirekten Vergleich ist dieser Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib in signifikantem Ausmaß für die Funktionsskalen Rollenfunktion (HR [95% KI] = 0,61 [0,42; 0,87]) und emotionale Funktion (HR [95% KI] = 0,60 [0,39; 0,94]) erkennbar. Encorafenib/Binimetinib zeigt für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Indexscore vor (HR [95% KI] = 0,56 [0,425; 0,724],  $p < 0,0001$ ). Auch nahezu alle Subskalen des FACT-M zeigen Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib: körperliches Wohlbefinden (HR [95% KI] = 0,53 [0,396; 0,719],  $p < 0,0001$ ), funktionales Wohlbefinden (HR [95% KI] = 0,70 [0,520; 0,955],  $p = 0,0239$ ) und emotionales Wohlbefinden (HR [95% KI] = 0,65 [0,434; 0,967],  $p = 0,0335$ ).

Ein indirekter Vergleich dieses Endpunkts war nicht möglich, da diese Auswertung für Vemurafenib/Cobimetinib versus Vemurafenib nicht vorliegt.

### Sicherheit

Encorafenib/Binimetinib erweist sich sowohl im direkten Vergleich gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie als auch im indirekten Vergleich gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie als gut verträglich und sicher.

Sowohl bei der Zeit bis zum UE (HR [95% KI] = 0,73 [0,593; 0,910],  $p = 0,0047$ ), der Zeit bis zum SUE (HR [95% KI] = 0,65 [0,468; 0,910],  $p = 0,0119$ ) als auch bei der Zeit bis zum schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ) (HR [95% KI] = 0,63 [0,482; 0,814],  $p = 0,0005$ ) zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil im direkten Vergleich mit Vemurafenib, der auch im indirekten Vergleich mit Vemurafenib/Cobimetinib vorliegt: Zeit bis zum UE (HR [95% KI] = 0,66 [0,50; 0,88]), Zeit bis zum SUE (HR [95% KI] = 0,51 [0,32; 0,82]), Zeit bis zum schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ) (HR [95% KI] = 0,48 [0,34; 0,68]) und Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (HR [95% KI] = 0,36 [0,17; 0,76]).

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs zeigen für die UE von besonderem Interesse sowohl positive als auch negative Effekte der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie, wobei die positiven Effekte überwiegen.

Statistisch signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib liegen vor für die Zeit bis zu folgenden UE: Pyrexie/Fieber (HR [95% KI] = 0,47 [0,304; 0,732]), Verminderter Appetit (HR [95% KI] = 0,38 [0,216; 0,681]), Infektionen (HR [95% KI] = 0,69 [0,514; 0,919]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95% KI] = 0,10 [0,045; 0,203]), Rash/Exanthem (HR [95% KI] = 0,22 [0,164; 0,304]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95% KI] = 0,07 [0,019; 0,225]), Alopezie (HR [95% KI] = 0,26 [0,164; 0,407]), Hyperkeratose (HR [95% KI] = 0,35 [0,218; 0,557]), Kutane primäre Malignitäten (HR [95% KI] = 0,18 [0,089; 0,382]) und Arthralgie (HR [95% KI] = 0,38 [0,264; 0,538]).

Lediglich für die Zeit bis zu folgenden UE konnte ein Nachteil gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie beobachtet werden: Erbrechen (HR [95% KI] = 1,62 [1,038; 2,523]), Hämorrhagien (HR [95% KI] = 1,97 [1,101; 3,513]), Erhöhung von Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95% KI] = 3,12 [1,411; 6,886]), erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum (HR [95% KI] = 8,47 [3,362; 21,347]), Netzhautablösungen oder zentral seröse Retinopathie (HR [95% KI] = 8,22 [2,923; 23,121]) und Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes (HR [95% KI] = 4,38 [1,284; 14,928]).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zeigte im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in keinem der Verträglichkeitsendpunkte statistisch signifikante Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib. Bei der Betrachtung der UE von besonderem Interesse, liegt im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombination für die Zeit bis zu folgenden UE vor: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95% KI] = 0,61 [0,41; 0,91]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95% KI] = 0,05 [0,02; 0,12]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95% KI] = 0,07 [0,02; 0,24]), Rash/Exanthem (HR [95% KI] = 0,22 [0,15; 0,34]), Diarrhoe (HR [95% KI] = 0,37 [0,24; 0,57]), Fieber/Pyrexie (HR [95% KI] = 0,40 [0,23; 0,70]), verminderter Appetit (HR [95% KI] = 0,43 [0,21; 0,86]), Hypertension (HR [95% KI] = 0,43 [0,20; 0,95]) und Arthralgie (HR [95% KI] = 0,49 [0,31; 0,77]).

**Fazit**

Die Überlegenheit in der Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie wurde gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie basierend auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie COLUMBUS nachgewiesen.

Insgesamt zeigen sowohl der direkte Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib als auch der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib eine deutliche und klinisch bedeutsame Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib in der Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms. Insbesondere hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, der Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils liegt eine Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib vor.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Gesamtpopulation) <sup>c</sup>	ja
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	ja
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.</p>		

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

Die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms beruht auf der AM-NutzenV § 5 Abs. 7. Gemäß dieser Definition werden der Bewertung des Zusatznutzens die Schweregrade der jeweiligen Endpunkte und das Ausmaß der Verbesserung gegenüber der zVT zugrunde gelegt.

In der folgenden Übersicht sind das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrundeliegenden Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib dargestellt. Die COLUMBUS-Studie zeigt bereits signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie. Wie bereits zuvor beschrieben wurde zur Herleitung des Zusatznutzens die Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib als zVT gewählt. Ziel war es zu prüfen, ob der auf Basis der COLMBUS-Studie vorhandene Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie auch im indirekten Vergleich gegenüber der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie vorliegt. Wie oben beschrieben, gilt der Zusatznutzen aus Sicht von Pierre Fabre aus Gründen der Verfahrensgleichheit (5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO) sowie aus medizinischen Gründen ohne Unterteilung für die gesamte Population im Anwendungsgebiet.

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib (signifikante Ergebnisse ( $p \leq 0,05$ ) sind fett markiert)

Bezeichnung des Endpunktes	Effektmaß; [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,87 [0,60; 1,24]	Kein Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>a</sup>	HR = 0,81 [0,57; 1,13]	Kein Zusatznutzen
Tumoransprechen <sup>b</sup>		Kein Zusatznutzen
Gesamtansprechrates (ORR)	RR = 1,09 [0,87; 1,36]	
Dauer des Ansprechens <sup>a</sup> (DOR)	HR = 0,90 [0,57; 1,41]	
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)</b>		<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Fatigue	HR = 0,82 [0,58; 1,15]	
Übelkeit und Erbrechen	HR = 0,70 [0,47; 1,04]	
Schmerz	HR = 0,92 [0,63; 1,34]	
Atemnot	HR = 0,82 [0,52; 1,29]	
Schlaflosigkeit	HR = 0,99 [0,64; 1,53]	
<b>Appetitverlust</b>	<b>HR = 0,51 [0,33; 0,77]</b>	
Obstipation	HR = 1,40 [0,87; 2,23]	
<b>Diarrhoe</b>	<b>HR = 0,30 [0,20; 0,45]</b>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)</b>		<b>Geringer Zusatznutzen</b>
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,73 [0,50; 1,07]	
Körperliche Funktion	HR = 0,85 [0,58; 1,27]	
<b>Rollenfunktion</b>	<b>HR = 0,61 [0,42; 0,87]</b>	
<b>Emotionale Funktion</b>	<b>HR = 0,60 [0,39; 0,94]</b>	
Kognitive Funktion	HR = 1,12 [0,76; 1,66]	
Soziale Funktion	HR = 0,72 [0,49; 1,05]	
<b>Sicherheit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>c</sup></b>		<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<b>Zeit bis zum UE</b>	<b>HR = 0,66 [0,50; 0,88]</b>	
<b>Zeit bis zum SUE</b>	<b>HR = 0,51 [0,32; 0,82]</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunktes	Effektmaß; [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte	HR = 0,36 [0,17; 0,76]	
Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$	HR = 0,48 [0,34; 0,68]	
Zeit bis zum UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR = 0,61 [0,41; 0,91]	
Zeit bis zum UE Photosensitivitätsreaktion	HR = 0,05 [0,02; 0,12]	
Zeit bis zum UE Rash/Exanthem	HR = 0,22 [0,15; 0,34]	
Zeit bis zum UE Rash/Exanthem vom CTCAE Grad $\geq 3$	HR = 0,07 [0,02; 0,24]	
Zeit bis zum UE Diarrhoe	HR = 0,37 [0,24; 0,57]	
Zeit bis zum UE Fieber/Pyrexie	HR = 0,40 [0,23; 0,70]	
Zeit bis zum UE Appetit vermindert	HR = 0,43 [0,21; 0,86]	
Zeit bis zum UE Hypertension	HR = 0,43 [0,20; 0,95]	
Zeit bis zum UE Arthralgie	HR = 0,49 [0,31; 0,77]	

a: Ergebnisse der Prüfarzt-beurteilung (lokales Review)  
b: Ergebnisse des bestätigten Tumoransprechens.  
c: In dieser Darstellung sind nur die UE aufgeführt, die einen signifikanten Unterschied zeigten.  
KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RR: Relatives Risiko; OS: *overall survival* (Gesamtüberleben); ORR: *overall response rate* (Gesamtansprechrate); TTR: *time to response* (Zeit bis zum Ansprechen); DOR: *duration of response* (Dauer des Ansprechens); EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* ; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

## Mortalität

Insgesamt ist in der Kategorie Mortalität für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Nutzen von Encorafenib/Binimetinib gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib ist nicht belegt.

## Morbidität

Encorafenib/Binimetinib zeigt signifikante Vorteile in der Krankheitssymptomatik (Appetitverlust und Diarrhoe), die – bei vergleichbarer Wirksamkeit in allen anderen Morbiditätspunkten – für den Patienten eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung bedeuten. Somit besteht mit dieser nachgewiesenen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität und damit gemäß § 5 Abs. 7 in Verbindung mit § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV einen **geringen Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

## Sicherheit

Für den Endpunkt Sicherheit ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV basierend auf einer relevanten bis weitgehenden Vermeidung schwerwiegender, und einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen, bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität und einer vergleichbaren Wirksamkeit in allen anderen erhobenen Endpunkten, eine deutliche bis große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie COLUMBUS wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu über 85 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie coBRIM wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und mehr als 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Beide Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die individuellen systemischen und adjuvanten Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend sind die Studienergebnisse und damit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

## Fazit zum Zusatznutzen

Das maligne Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und für einen Anteil von mehr als 90% aller Hauttumor-bedingten Todesfälle verantwortlich. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im metastasierten Stadium nur noch bei 15–20 %. Die Prognose ist in diesem fortgeschrittenen Stadium nach wie vor sehr schlecht und eine Heilung unwahrscheinlich. Ziele der Behandlung sind daher primär die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) sowie eine lange Erhaltung einer adäquaten Lebensqualität. Unter den bisher verfügbaren systemischen Therapien treten häufig behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse auf, in deren Folge eine Therapieunterbrechung oder -modifikation, in einigen Fällen sogar ein Therapieabbruch, notwendig werden kann. Daher ist eine verbesserte Verträglichkeit der Medikation bei besserer bis vergleichbarer Wirksamkeit ein weiteres bedeutsames Behandlungsziel.

Für die systemische Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation stehen in Deutschland derzeit die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib zur Verfügung, die nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes und des Patienten, abhängig von der jeweiligen Situation bzw. Erkrankungssituation des Patienten sowie der Präferenz des Arztes und auch des Patienten ausgewählt werden. Die beiden Therapieoptionen unterscheiden sich im

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wesentlichen nicht bezüglich ihrer Wirksamkeit, sie weisen aber deutliche, patientenrelevante Unterschiede hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils auf. Daher ist es für die Behandlung des BRAF-V600-mutierten Melanoms von großer Relevanz neue Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit aber gleichzeitig auch gutem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung zu haben.

Der oben dargestellte Zusatznutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib besteht in der Überlegenheit bezüglich der Verbesserung der Krankheitssymptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils in Verbindung mit tendenziell günstigeren Wirksamkeitsparametern, einschließlich des Gesamtüberlebens.

Die verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie ist basierend auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie COLUMBUS nachgewiesen. Um diesen Vorteil von Encorafenib/Binimetinib auch gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib aufzuzeigen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich über Vemurafenib als Brückenkomparator durchgeführt. Der indirekte Vergleich zeigt die Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, der Lebensqualität und des Auftretens unerwünschter Ereignisse auch gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

Aus Sicht von Pierre Fabre gilt der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib, da § 6 Abs. 5, 5. Kap. VerfO vorschreibt, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten und bei den Nutzenbewertungsverfahren zu Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib ebenfalls die Gesamtpopulation betrachtet wurde. Darüber hinaus liegt auch keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientengruppe vor.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

**Basierend auf den hier dargelegten Analysen liegt für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV vor, der für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet gilt.**

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

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

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

Das maligne Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und mit einem Anteil von mehr als 90 % an allen Hauttumor-bedingten Sterbefällen verantwortlich. Im zu untersuchenden Anwendungsgebiet nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom (Stadium IIIB-IV) mit BRAF-V600-Mutation kommt keine Resektion in Frage. Das Stadium III (A–C) umfasst eine heterogene Patientenpopulation, in der die 5-Jahres-Überlebensraten nach Angaben der *American Cancer Society* (ACS) abhängig von der Art der lokoregionalen Metastasierung zwischen 40 % und 78 % liegt. Im Stadium IV ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 15–20 % sehr schlecht.

Bei ca. 30–50 % der Patienten mit primärem oder metastasiertem Melanom wird eine BRAF-V600-Mutation nachgewiesen, die dazu führt, dass der MAPK-Signalweg konstitutiv aktiviert ist. Diese Überaktivierung resultiert in einer erhöhten Stimulation und Phosphorylierung der Effektorproteine MEK und ERK, die das Überleben und, die Proliferation der Melanomzellen sowie die Metastasierung und die Tumor- und Angiogenese der Tumorzellen begünstigen.

Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie ist für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Für diese Zielpopulation stellt eine zielgerichtete Therapie mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor – unabhängig vom Vorbehandlungsstatus – eine von der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms empfohlene Therapieoption dar.

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

Für Patienten im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium (Stadium III-IV) nimmt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Stadium signifikant ab.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Deutschland waren bisher nur die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib zugelassen. Gemäß der S3-Leitlinie unterscheiden diese beiden Kombinationstherapien sich im Wesentlichen nicht bezüglich Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Wie in den Fachinformationen der Wirkstoffe dargestellt, weisen diese aber deutliche, patientenrelevante Unterschiede in Bezug auf ihr Sicherheitsprofil auf. So treten unter der Kombination Vemurafenib/Cobimetinib hohe Raten an Phototoxizität und Arthralgien auf. Diese Nebenwirkungen werden mit Dabrafenib und Trametinib deutlich seltener beobachtet; demgegenüber weist die Dabrafenib/Trametinib-Kombination höhere Raten von Pyrexie auf.

Trotz des Behandlungsfortschritts in der Therapie des Melanoms, besteht im Anwendungsgebiet des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation somit weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an neuen systemischen Therapieoptionen, der sich wie folgt zusammenfassend darstellen lässt:

- Verbesserte Wirksamkeit vor allem im Sinne eines längeren progressionsfreien und Gesamtüberlebens,
- ein besseres und länger andauerndes Tumoransprechen (Verzögerung der Resistenzbildung),
- eine verbesserte Verträglichkeit und
- eine lange Erhaltung einer adäquaten Lebensqualität.

Dieser Bedarf kann durch den therapeutischen Nutzen, den die Einführung von Encorafenib und Binimetinib – einer neuen Generation der BRAF/MEK-Kombinationstherapie – erfüllt werden. Aufgrund ihrer hohen Ansprechrate mit tiefem Ansprechen und langer Dauer des Ansprechens, des höchsten bislang unter den zielgerichteten Kombinationstherapien beobachteten medianen PFS und OS sowie aufgrund des sehr guten Verträglichkeitsprofils mit niedrigen Phototoxizitäts- und Pyrexieraten spielt die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie eine wichtige Rolle bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs von Melanompatienten mit BRAF-V600-Mutation.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Gesamtpopulation) <sup>b</sup>	1.758 (Untergrenze)
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	1.062
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	696
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Gesamtpopulation) <sup>b</sup>	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	Beträchtlich	1.758 (Untergrenze)
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation		Beträchtlich	1.062
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation		Nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)	696
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Gesamtpopulation) <sup>b</sup>	173.798,40 €	305.537.587,20 €
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation		184.573.900,80 €
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation		120.963.686,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
305.537.587,20 € (Gesamtpopulation)
Jahrestherapiekosten umfassen die Kosten der Kombinationstherapie (inkl. der Kosten von Binimetinib)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Gesamtpopulation) <sup>b</sup>	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	173.798,40 €	305.537.587,20 €
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation			184.573.900,80 €
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation			120.963.686,40 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
305.537.587,20 € (Gesamtpopulation)
Jahrestherapiekosten umfassen die Kosten der Kombinationstherapie (inkl. der Kosten von Binimetinib)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung					
A	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Gesamtpopulation) <sup>b</sup>	Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	145.034,72 €	254.971.037,76 €	
		Dabrafenib in Kombination mit Trametinib		124.132,48 €	218.224.899,84 €	
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib	Zielpopulation im Anwendungsgebiet		154.026.872,64 €	
		Dabrafenib in Kombination mit Trametinib			131.828.693,76 €	
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib	Zielpopulation im Anwendungsgebiet		100.944.165,12 €	
		Dabrafenib in Kombination mit Trametinib			86.396.206,08 €	
	<b>Weitere Arzneimittel im AWG</b>					
	Vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Nivolumab/Ipilimumab	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	136.540,64 € – 139.470,62 €	95.032.285,44 € – 97.071.551,52 €	
		Nivolumab		79.109,46 € – 82.039,44 €	55.060.184,16 € – 57.099.450,24 €	
		Pembrolizumab		109.860,84 €	76.463.144,64 €	
Vemurafenib		73.445,30 €		51.117.928,80 €		
Dabrafenib		70.980,94 €		49.402.734,24 €		
Trametinib		53.151,54 €		36.993.471,84 €		
Talimogen laherparepvec		36.891,66 € – 147.566,64 €		25.676.595,36 € – 102.706.381,44 €		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.</p>						

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Gemäß Anhang IIb der Fachinformation unterliegt Encorafenib der Verschreibungspflicht.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation zu Encorafenib entnommen.

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 450 mg (6 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Einnahme in Kombination mit Binimetinib. 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. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Einnahme von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib muss bei den Patienten eine BRAF-V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Tumoren, die BRAF V600E und V600K exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp angewendet werden. Es liegen nur eingeschränkt Daten zur Anwendung der Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF V600-Mutation fortgeschritten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.

### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Encorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Encorafenib bei Schwangeren vor. Encorafenib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Encorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor.

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