

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Encorafenib (Braftovi®)*

Pierre Fabre Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<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>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	28

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Statistisch signifikante, berechenbare und fazitrelevante Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen .....	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BICR	Blinded Independent Central Review Committee (Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee)
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B
CCS	Colorectal Cancer Subscale (Kolonkarzinom-spezifische Subskala)
CETUX	Cetuximab
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomografie
CYP3A	Cytochrom P450, Isoform 3A
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors)
EKG	Elektrokardiogramm
ENCO	Encorafenib
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IgG <sub>1</sub>	Immunglobulin G <sub>1</sub>
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektalkarzinom
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MID	Minimal Important Difference (Minimaler relevanter Unterschied)
mKRK/mCRC	Metastasiertes Kolorektalkarzinom/metastatic colorectal carcinoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-Free Survival 2 (Progressionsfreies Überleben 2)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat-Sarcoma-Protoonkogen
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKK	Tumorregister Kolorektales Karzinom
TOI-C	FACT-C Trial Outcome Index
TSST	Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TTR	Time To Response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
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 1-2) 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Encorafenib
<b>Handelsname:</b>	Braftovi®
<b>ATC-Code:</b>	L01XE46
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*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 hoch-selektiver ATP-kompetitiver RAF-Kinase-Inhibitor, der in Kombination mit Cetuximab zur Therapie erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, zugelassen ist. Bei Cetuximab handelt es sich um einen chimären monoklonalen IgG<sub>1</sub>-Antikörper, der spezifisch gegen den EGFR gerichtet ist.

Der MAPK-Signalweg spielt eine große Rolle bei wichtigen Prozessen in der Zelle wie der Induktion und Regulation des Zellzyklus. Er besteht – ausgehend von einem Rezeptor mit Tyrosin-Kinase-Funktion (z. B. EGFR) – aus nachfolgenden einer Kaskade mehrerer aneinander gereihter Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung nacheinander aktiviert werden. Durch die BRAF-V600E-Mutation ist die BRAF-Kinase konstitutiv aktiv, was zu einem andauernden MAPK-Signaling und erhöhter Proliferation der Tumorzellen führt. Der MAPK-Signalweg stellt daher einen zentralen Ansatzpunkt der Therapie des mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation dar. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass im Falle der alleinigen Inhibition von BRAF ein negativer Feedback-Loop zwischen ERK und EGFR unterbrochen wird, wodurch es zu einer Reaktivierung des MAPK-Signalweges kommt. Die daraus resultierende therapeutische Resistenz gegenüber der BRAF-Monotherapie kann durch eine Kombinationstherapie aus BRAF-Inhibitor (Encorafenib) und EGFR-Inhibitor (Cetuximab) unterbunden werden.

Bisher ist in Deutschland kein BRAF-Kinase-Inhibitor zur Behandlung des KRK zugelassen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den 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 1-4: 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>
Encorafenib ist angezeigt: [...] in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	02.06.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; mCRC: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Encorafenib ist angezeigt: in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	20.09.2018
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p><u>Vom G-BA festgelegte zVT:</u> Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab</li> <li>• 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin ± Bevacizumab</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Trifluridin/Tipiracil</li> </ul> <p><u>Vom pU gewählte zVT:</u> Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>• 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		Bevacizumab <b>oder Cetuximab oder Panitumumab</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin ± Bevacizumab</li> <li>• Irinotecan <b>± Cetuximab</b></li> <li>• Trifluridin/Tipiracil</li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Pierre Fabre betrachtet, ebenso wie der G-BA, eine patientenindividuelle Therapie als geeignete zVT im Anwendungsgebiet, kommt jedoch anders als der G-BA zu dem Schluss, dass auch die Therapie mit EGFR-Inhibitoren Teil der zVT sein muss.

Dies basiert u. a. auch auf einem Screening relevanter Leitlinien. In der Zusammenschau kommen die Leitlinien zu der Auffassung, dass sich die Datenlage in Bezug auf die Anti-EGFR-Therapie kontrovers darstellt. Jedoch wird diese Therapie in keiner Leitlinie ausgeschlossen. Empfehlungen zur VEGF-gerichteten Therapie – so sie in den Leitlinien für spätere Therapielinien angegeben sind – beruhen nicht auf entsprechenden Untersuchungen dieser Therapie-schemata im vorliegenden Anwendungsgebiet, sondern in Ermangelung entsprechender Daten auf einer Extrapolation der Erstlinienempfehlungen in Verbindung mit der geschilderten Anti-EGFR-Kontroverse.

Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Therapie ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse. Dazu zählen im Anwendungsgebiet auch die EGFR-Inhibitoren. Sie sind generell zur Behandlung des mKRK arzneimittelrechtlich zugelassen. Es entspricht dem Konsens der Fachkreise, dass auch die EGFR-Inhibitoren eine Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellen. Gerade weil sich aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenlage für die Zulassungspopulation – wie der G-BA in seiner Niederschrift darlegt – kein Behandlungsstandard herausgebildet hat, ist es nicht sachgerecht, die EGFR-Inhibitoren unberücksichtigt zu lassen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Auswertung des TKK-Registers sowie eine durch Pierre Fabre durchgeführte epidemiologische Erhebung zeigen außerdem, dass Anti-EGFR-Therapien bei Patienten mit BRAF-Mutation durchaus zur Anwendung kommen und bei diesen Patienten eine Wirksamkeit aufweisen.

## 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)*

Im Folgenden werden die als fazitrelevant eingestuft Ergebnisse der Studie BEACON CRC, d. h. des Vergleichs von ENCO/CETUX zur zVT operationalisiert als Irinotecan-basierte Chemotherapie + Cetuximab, beschrieben.

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2019 waren im ENCO/CETUX-Arm 128 (58,2%) und im Kontroll-Arm 157 Todesfälle (71,0%) aufgetreten. Das mediane OS betrug im ENCO/CETUX-Arm 9,3, im Kontroll-Arm 5,9 Monate. Damit wurde das mediane OS im ENCO/CETUX-Arm um 3,4 Monate verlängert. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX (HR<sub>strat</sub> [95%-KI]: 0,61 [0,48; 0,77]; p<0,0001).

### **Morbidität**

#### ***PFS***

Das mediane PFS nach BICR betrug im ENCO/CETUX-Arm 4,3, im Kontroll-Arm 1,5 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX (HR<sub>strat</sub> [95%-KI]: 0,44 [0,35; 0,55]; p<0,0001).

#### ***Tumoransprechen***

Insgesamt wiesen 43 Patienten (19,5%) im ENCO/CETUX-Arm und 4 Patienten (1,8%) im Kontroll-Arm ein bestätigtes Ansprechen (CR oder PR als BOR) gemäß BICR auf. Hinsichtlich der ORR zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX (OR<sub>strat</sub> [95%-KI]: 13,60 [4,76; 38,85]; p<0,0001). Hinsichtlich der TTR besteht ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX (HR<sub>strat</sub> [95%-KI]: 10,46 [3,75; 29,15]; p<0,0001).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**PFS2**

Das mediane PFS2 betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,3, im Kontroll-Arm 5,3 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,78];  $p < 0,0001$ ).

**TFST, TSST**

Die mediane TFST betrug im ENCO/CETUX-Arm 5,6, im Kontroll-Arm 3,0 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,75];  $p < 0,0001$ ).

Die mediane TSST betrug im ENCO/CETUX-Arm 8,8, im Kontroll-Arm 5,1 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,60 [0,48; 0,75];  $p < 0,0001$ ).

**Gesundheitszustand: EQ-5D VAS**

Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um die MID 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS beträgt im ENCO/CETUX-Arm 8,8, im Kontroll-Arm 4,4 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX sowohl unter Verwendung der MID von 7 ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,47 [0,34; 0,64];  $p < 0,0001$ ) als auch unter Verwendung der MID von 10 Punkten (0,48 [0,35; 0,66];  $p < 0,0001$ ).

**PGIC**

Die Responderanalyse des PGIC zeigt zu Zyklus 2 Tag 1 einen statistisch signifikanten Vorteil für ENCO/CETUX hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung ( $OR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 2,07 [1,30; 3,31];  $p = 0,0022$ ) und entsprechend hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (0,41 [0,19; 0,85];  $p = 0,0177$ ).

Auch zu Zyklus 3 Tag 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für ENCO/CETUX hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung ( $OR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 2,56 [1,33; 4,93];  $p = 0,0048$ ) und entsprechend des Anteils an Patienten mit Verschlechterung (0,27 [0,08; 0,92];  $p = 0,0359$ ).

**Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30**

Für die überwiegende Mehrheit der Symptomskalen und Einzelsymptome liegen hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX vor (jeweils  $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI];  $p$ -Wert):

- Symptomskala **Fatigue**: ..... 0,44 [0,32; 0,59];  $p < 0,0001$
- Symptomskala **Schmerz**: ..... 0,53 [0,39; 0,73];  $p < 0,0001$
- Symptomskala **Übelkeit/Erbrechen**: ..... 0,42 [0,28; 0,62];  $p < 0,0001$
- Symptom **Atemnot**: ..... 0,46 [0,32; 0,68];  $p < 0,0001$
- Symptom **Appetitlosigkeit**: ..... 0,33 [0,23; 0,49];  $p < 0,0001$

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Symptom **Obstipation**: ..... 0,38 [0,24; 0,61]; p<0,0001
- Symptom **Diarrhoe**: ..... 0,22 [0,14; 0,35]; p<0,0001

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****EORTC QLQ-C30***

Bezüglich des globalen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für alle untersuchten Skalen durchweg statistisch signifikante Vorteile für ENCO/CETUX (jeweils HR<sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert):

- **Globaler Gesundheitsstatus**: ..... 0,42 [0,30; 0,58]; p<0,0001
- Funktionsskala **körperliche Funktion**: ..... 0,43 [0,31; 0,59]; p<0,0001
- Funktionsskala **Rollenfunktion**: ..... 0,44 [0,32; 0,60]; p<0,0001
- Funktionsskala **kognitive Funktion**: ..... 0,52 [0,36; 0,74]; p=0,0003
- Funktionsskala **emotionale Funktion**: ..... 0,42 [0,29; 0,62]; p<0,0001
- Funktionsskala **soziale Funktion**: ..... 0,57 [0,41; 0,79]; p=0,0007

***FACT-C***

Es zeigen sich hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung durchweg statistisch signifikante Vorteile zugunsten von ENCO/CETUX (jeweils HR<sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert):

- **FACT-C Gesamtscore**  
MID 5 Punkte: 0,36 [0,27; 0,49]; p<0,0001  
MID 8 Punkte: 0,34 [0,25; 0,47]; p<0,0001
- **FACT-G Gesamtscore**  
MID 3 Punkte: 0,42 [0,32; 0,56]; p<0,0001  
MID 7 Punkte: 0,37 [0,27; 0,52]; p<0,0001
- **CCS des FACT-C**  
MID 2 Punkte: 0,32 [0,23; 0,44]; p<0,0001  
MID 3 Punkte: 0,30 [0,21; 0,44]; p<0,0001
- **TOI-C des FACT-C**  
MID 4 Punkte: 0,35 [0,26; 0,47]; p<0,0001  
MID 6 Punkte: 0,33 [0,24; 0,45]; p<0,0001

**Verträglichkeit*****Unerwünschte Ereignisse***

In der folgenden Übersicht werden die relevanten Ergebnisse dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Statistisch signifikante, berechenbare und fazitrelevante Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen

UE-Kategorie	HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtraten</b>	
SUE	0,65 [0,47; 0,89]; 0,0075
Zum Therapieabbruch führende UE	0,36 [0,21; 0,63]; 0,0002
Schwere UE	0,47 [0,36; 0,62]; <0,0001
<b>UESI</b>	
Myopathie	
Jegliche UE	4,84 [1,88; 12,48]; 0,0003
Nicht schwere UE	4,75 [1,84; 12,26]; 0,0004
Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom	
Jegliche UE	0,45 [0,20; 1,00]; 0,0439
Nicht schwere UE	0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233
<b>Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,64 [0,51; 0,80]; <0,0001
PT Diarrhoe	0,45 [0,33; 0,62]; <0,0001
PT Übelkeit	0,60 [0,44; 0,83]; 0,0016
PT Erbrechen	0,58 [0,40; 0,84]; 0,0033
PT Stomatitis	0,16 [0,08; 0,30]; <0,0001
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,71 [0,57; 0,90]; 0,0050
PT Dermatitis akneiform	0,56 [0,40; 0,78]; 0,0006
PT Hauthyperpigmentierung	5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100
PT Alopezie	0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001
PT Hautfissuren	0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2,09 [1,48; 2,96]; <0,0001
PT Arthralgie	10,16 [3,15; 32,79]; <0,0001
PT Myalgie	5,97 [2,10; 16,98]; 0,0002
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075
PT Rückenschmerzen	0,49 [0,28; 0,84]; 0,0090
PT Schmerzen in den Extremitäten	6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2,05 [1,44; 2,92]; <0,0001
PT Kopfschmerzen	7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
PT Hypokaliämie	0,31 [0,16; 0,61]; 0,0003

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>UE-Kategorie</b>	<b>HR<sub>unstrat</sub> [95%-KI], p-Wert</b>
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Paronychie	0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT Lungenembolie	0,16 [0,04; 0,58]; 0,0018
SOC Untersuchungen PT Aspartataminotransferase erhöht PT Leukozytenzahl erniedrigt PT Neutrophilenzahl erniedrigt	0,29 [0,11; 0,77]; 0,0082 0,06 [0,01; 0,43]; 0,0001 0,04 [0,01; 0,28]; <0,0001
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9,03 [3,63; 22,50]; <0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie	0,41 [0,28; 0,61]; <0,0001 0,05 [0,01; 0,15]; <0,0001
SOC Augenerkrankungen	2,93 [1,41; 6,09]; 0,0025
<b>Häufige SUE nach SOC und PT</b>	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,58 [0,36; 0,93]; 0,0233
<b>Häufige schwere UE nach SOC und PT</b>	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe	0,40 [0,26; 0,61]; <0,0001 0,14 [0,05; 0,35]; <0,0001
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Asthenie	0,49 [0,28; 0,86]; 0,0108 0,38 [0,15; 1,00]; 0,0441
SOC Untersuchungen PT Neutrophilenzahl erniedrigt	0,39 [0,22; 0,70]; 0,0012 0,05 [0,01; 0,35]; <0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,51 [0,27; 0,96]; 0,0347
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie	0,20 [0,11; 0,38]; <0,0001 0,06 [0,01; 0,28]; <0,0001
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,29 [0,13; 0,68]; 0,0024
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,37 [0,14; 0,96]; 0,0346
<b>Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT</b>	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT Dermatitis akneiform PT Hauthyperpigmentierung PT Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom PT Alopezie	0,60 [0,42; 0,84]; 0,0030 5,59 [1,28; 24,43]; 0,0100 0,40 [0,17; 0,90]; 0,0233 0,20 [0,09; 0,44]; <0,0001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE-Kategorie	HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI], p-Wert
PT Hautfissuren	0,28 [0,12; 0,69]; 0,0032
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
PT Übelkeit	0,62 [0,45; 0,85]; 0,0030
PT Diarrhoe	0,62 [0,45; 0,86]; 0,0044
PT Stomatitis	0,19 [0,10; 0,36]; <0,0001
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
PT Arthralgie	2,01 [1,39; 2,89]; 0,0001
PT Myalgie	9,67 [2,99; 31,29]; <0,0001
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	5,86 [2,05; 16,69]; 0,0002
PT Rückenschmerzen	3,43 [1,32; 8,96]; 0,0075
PT Schmerzen in den Extremitäten	0,45 [0,26; 0,81]; 0,0062
PT Schmerzen in den Extremitäten	6,99 [1,63; 29,88]; 0,0025
SOC Erkrankungen des Nervensystems	
PT Kopfschmerzen	1,96 [1,36; 2,83]; 0,0003
PT Kopfschmerzen	7,27 [2,87; 18,42]; <0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
PT Hypokaliämie	0,34 [0,16; 0,71]; 0,0029
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
PT Paronychie	0,27 [0,13; 0,57]; 0,0003
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13,47 [4,21; 43,11]; <0,0001
SOC Augenerkrankungen	2,86 [1,38; 5,95]; 0,0033
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
PT Neutropenie	0,04 [0,00; 0,29]; <0,0001
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

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	Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

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

Die Prognose der Patienten mit KRK hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose und von biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein diverser Mutationen ab.

Die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebietes befinden sich im metastasierten Stadium; zudem weisen ihre Tumoren eine BRAF-V600E-Mutation auf. BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der Patienten mit mKRK; in den meisten Fällen ist Kodon 600 betroffen. Während beim mKRK insgesamt durch die modernen Systemtherapien (monoklonale Antikörper plus Chemotherapie) das OS auf mittlerweile ca. 30 Monate gesteigert werden konnte, haben Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eine wesentlich schlechtere Prognose. Das mediane OS dieser Patienten liegt je nach Publikation zwischen lediglich 7 und 24 Monaten, wobei im Schnitt von etwa 12 Monaten ausgegangen werden kann. Dies zeigt deutlich den hohen therapeutischen Bedarf für eine wirkungsvolle Therapie des mKRK mit BRAF-V600E-Mutation.

Der deutliche Vorteil in der Mortalität unter ENCO/CETUX stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei der Behandlung von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie dar, was als ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von ENCO/CETUX gegenüber der zVT zu werten ist.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von ENCO/CETUX gegenüber der zVT, der vor allem auf einer Verzögerung der Krankheitsprogression, einem verbesserten Tumoransprechen, einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie sowie einer Verzögerung der Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Symptomatik beruht.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von ENCO/CETUX gegenüber der zVT, der auf einer Verzögerung der Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands, der allgemeinen Funktionen (körperlich, kognitiv, emotional, sozial sowie Rollenfunktion) und der indikationsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert.

Hinsichtlich der Verträglichkeit ergibt sich vor allem aufgrund der zahlreichen deutlichen Vorteile hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Ereignisse, denen lediglich einige Nachteile bei ausschließlich nicht schweren Ereignissen gegenüberstehen, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für ENCO/CETUX gegenüber der zVT.

**Gesamtfazit**

Für die Therapie mit Encorafenib in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie liegt – basierend auf den hier dargelegten Analysen nach Abwägung der deutlichen Vorteile hinsichtlich der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der schweren und schwerwiegenden UE – ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT, operationalisiert als Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bzw. FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab, vor. Dieser Zusatznutzen gilt für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet.

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

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

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

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

Das KRK zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen. Mit ca. 25.990 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 32.300 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2016 ist das KRK eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Über die Geschlechter hinweg betrifft in etwa jede achte Krebserkrankung den Darm. Hierbei entfallen ca. 30–40% der Fälle auf Rektumkarzinome und entsprechend ca. 60–70% auf Kolonkarzinome.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich entsprechend der Zulassung von Encorafenib auf erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. Für Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation stellt dies die erste explizit für diese Population zugelassene zielgerichtete Therapie 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)*

Die Prognose der Patienten mit KRK hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erst-diagnose und biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein diverser Mutationen, vor allem den RAS- und BRAF-Mutationen, ab.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weisen Patienten, die in den früheren Stadien I und II diagnostiziert werden, noch ein relatives 5-Jahresüberleben von ca. 95% bzw. 83% auf, so beträgt es im metastasierten Stadium nur noch etwa 13–14%. Außerdem empfiehlt die internationale Leitlinie des NCCN wegen des hohen therapeutischen Bedarfs aufgrund der schlechten Prognose und der mangelnden Therapieoptionen der Patientengruppe mit BRAF-Mutation bereits vor jeglicher Zulassung durch die FDA eine Therapie mit Encorafenib/Binimetinib/Cetuximab oder Panitumumab.

In der metastasierten Situation konnte durch die modernen Systemtherapien (monoklonale Antikörper plus Chemotherapie) das mediane OS auf mittlerweile ca. 30 Monate gesteigert werden. Demgegenüber liegt das mediane OS bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation zwischen 7 und 24 Monaten, wobei im Schnitt von etwa 12 Monaten ausgegangen werden kann.

Somit weisen die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebiets zum einen durch das metastasierte Stadium, in dem sich die Patienten befinden, als auch durch das Vorliegen der BRAF-V600E-Mutation und der damit verbundenen schlechten Prognose einen hohen therapeutischen Bedarf für eine wirkungsvolle Therapie auf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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)*

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	525–1.233
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. 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 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Erheblich	525–1.233
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom</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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Encorafenib: 56.967,90 € Cetuximab: 77.375,76 € Summe: 134.343,66 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracil + Folin-säure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab</li> <li>• 5-Fluorouracil + Folin-säure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab oder Cetuximab oder Panitumumab</li> <li>• 5-Fluorouracil ± Bevacizumab</li> <li>• Capecitabin ± Bevacizumab</li> <li>• Irinotecan ± Cetuximab</li> <li>• Trifluridin/Tipiracil</li> </ul>	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	Spanne: 2.982,74 € - 114.478,38 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg (4 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab (die Dosierung von Cetuximab erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Cetuximab-Fachinformation). 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. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein (Dosisanpassungen von Cetuximab erfolgen entsprechend den Empfehlungen der Cetuximab-Fachinformation).

### Gegenanzeigen

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

Gegenanzeigen bezüglich Cetuximab sind der Cetuximab-Fachinformation zu entnehmen.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Einnahme von Encorafenib muss bei den Patienten ein metastasiertes Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation mittels eines validierten Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Kolorektalkarzinomen, die eine BRAF-V600E-Mutation exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bei Anwendung von Encorafenib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Uveitis, Iritis und Iridozyklitis. Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden.

Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Es wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls 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 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.

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

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

Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung von Encorafenib muss bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen; darüber hinaus wird unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen.

Die Anwendung von Encorafenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Anwendung von Encorafenib als Einzelwirkstoff oder in Kombination

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

mit 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. 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. Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung bezüglich Cetuximab sind der Cetuximab-Fachinformation zu entnehmen.

**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 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.

Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit bezüglich Cetuximab sind der Cetuximab-Fachinformation zu entnehmen.

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