

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs und Wirkmechanismus von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (modifiziert nach [2]) 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B
BRAF-V600D-Mutation	Substitution von Valin durch Asparaginsäure in Codon 600 des BRAF-Gens
BRAF-V600E-Mutation	Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens
BRAF-V600G-Mutation	Substitution von Valin durch Glycin in Codon 600 des BRAF-Gens
BRAF-V600K-Mutation	Substitution von Valin durch Lysin in Codon 600 des BRAF-Gens
CRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform C
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-regulated kinase (Extrazellulär signalregulierte Kinase)
MAPK	Mitogen-activated protein kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MEK	MAPK/ERK-Kinase
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
SmPC	Summary of product characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Encorafenib
Handelsname:	Braftovi®
ATC-Code:	L01EC03
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14275924	EU/1/18/1314/001	50 mg	28 (Hartkapseln)
14439656	EU/1/18/1314/003	50 mg	112 (Hartkapseln)
14275930	EU/1/18/1314/002	75 mg	42 (Hartkapseln)
14439662	EU/1/18/1314/004	75 mg	168 (Hartkapseln; N2)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Vermittlung und Verarbeitung von Informationen, die an der Zellaußenseite (Zellmembran) eintreffen, benötigen Zellen ein intrazelluläres Signalsystem. Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg (kurz auch: RAS-MAPK-Signalweg, MAPK-Signalweg oder MAPK / ERK-Signalweg) ist einer der zentralen Signalwege, sehr gut untersucht und bei Vorliegen von Mutationen ein etablierter genetischer Treiber bei der Entstehung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (*non-small cell lung cancer* [NSCLC]) [1–4].

Er besteht aus einer Kaskade der vier hintereinander geschalteten Enzyme *rat sarcoma* (RAS), *rapidly accelerated fibrosarcoma* (RAF), Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (MEK bzw. MAPK/ERK-Kinase) und *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) (Abbildung 1).

Das Protein BRAF, eine Isoform B von RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B*), ist ein wichtiger Bestandteil des MAPK-Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben von Zellen beteiligt ist. Mutationen des BRAF-Proteins im Codon V600 des Exons 15 (V600E) bewirken, dass an der Position 600 des Proteins die Aminosäure Valin gegen Glutaminsäure ausgetauscht ist, was die Faltung des Proteins verändert. Normalerweise bindet Adenosin-triphosphat (ATP) an seine Bindestelle am BRAF-Protein, was dessen Phosphorylierung und somit Aktivierung verursacht. Durch die falsche Faltung ist die ATP-Bindestelle und daraufhin auch das BRAF-Protein dauerhaft aktiv - auch ohne ATP (Abbildung 1A) [5]. Infolge dieser Überaktivierung kommt es zu einer erhöhten Stimulation und Phosphorylierung der Effektorproteine MEK und ERK, die zu einer unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum führen [6–8].

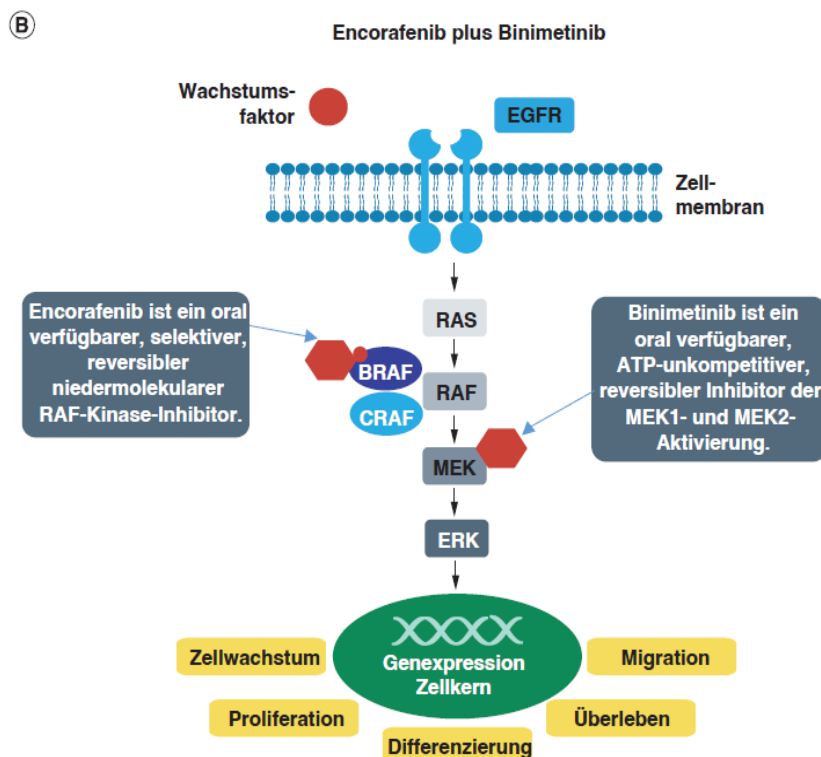
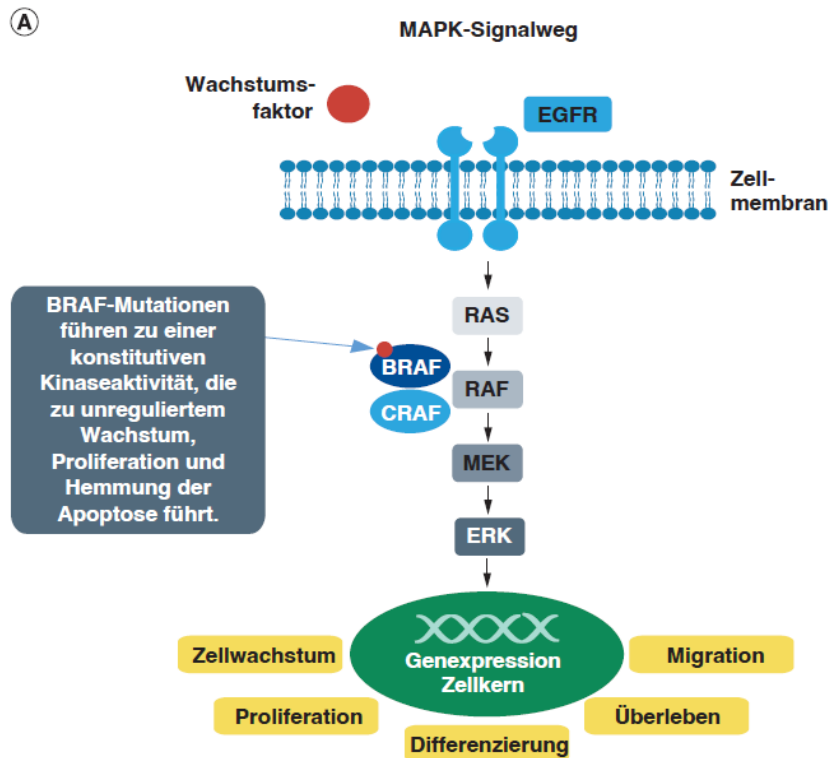


Abbildung 1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs und Wirkmechanismus von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (modifiziert nach [2])

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gemäß aktuellen Angaben in der Literatur und der derzeit gültigen Leitlinie lassen sich BRAF-Mutationen bei weniger als 5 % der Patienten¹ mit NSCLC nachweisen [1, 2, 9, 10]. Dabei handelt es sich bei etwa der Hälfte um V600-Mutationen, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G [9, 11].

Encorafenib ist ein potenter und hoch-selektiver ATP-kompetitiver BRAF-Kinase-Inhibitor [12]. Es hemmt das mutierte BRAF und schwächt somit den krebsfördernden MAPK-Signalweg [5]. Encorafenib wird in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib eingesetzt (Abbildung 1B). Die gleichzeitige Hemmung des MAPK-Signalwegs durch die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren resultiert in einer synergistischen antitumoralen Wirkung und verhindert das Auftreten von Resistenzen [12].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.	nein	29.08.2024	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRAE: rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die aktuell gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu Encorafenib zugrunde [12].

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Encorafenib ist in Kombination mit Binimetinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt.	20.09.2018
Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation angezeigt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.	02.06.2020
Quellen: [12, 13]	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die aktuell gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu Encorafenib zugrunde [12].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und dem Anwendungsgebiet wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation sowie dem *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Encorafenib entnommen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus erfolgte unter Verwendung firmeninterner Quellen und entsprechender Fachpublikationen sowie anhand öffentlich verfügbarer Literatur, die mittels einer Recherche im Internet identifiziert worden waren.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021; 152: 174–84. doi:10.1016/j.lungcan.2020.10.012.
2. Riely GJ, Ahn M-J, Felip E, Ramalingam SS, Smit EF, Tsao AS, et al. Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant non-small cell lung cancer: phase II PHAROS study design. *Future Oncol*. 2022; 18: 781–91. doi:10.2217/fo-2021-1250.
3. Wagener C. 8.5 Signalwege in Tumoren. In: Wagener C, Müller O, Hrsg. *Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte ; 95 Tabellen*. 3rd ed. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2010. S. 226–282. doi:10.1055/b-0034-10562.
4. Loewe R. Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg. *SPECTRUM ONKOLOGIE*. 2014; 5: 64–5.
5. Kempe S, Stintzing S. BRAF-Inhibitoren regulieren tumortreibenden Signalweg herunter. *Im Fokus Onkologie*. 2020; 23: 26–9. doi:10.1007/s15015-020-2645-2.
6. Caparica R, Castro G de, Gil-Bazo I, Caglevic C, Calogero R, Giallombardo M, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 101: 32–9. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.02.012.
7. Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004; 116: 855–67. doi:10.1016/s0092-8674(04)00215-6.
8. Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 559–70. doi:10.1517/14740338.2015.1011618.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). *Onkopedia Leitlinien - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*; November 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
10. O'Leary CG, Andelkovic V, Ladwa R, Pavlakis N, Zhou C, Hirsch F, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8: 1119–24. doi:10.21037/tlcr.2019.10.22.
11. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3574–9. doi:10.1200/JCO.2011.35.9638.

12. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Braftovi (Encorafenib); 19.08.2024.
13. European Medicines Agency (EMA). Braftovi. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; 08.04.2024.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/braftovi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.