

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 3 C

*Kombinationstherapie mit Binimetinib zur Behandlung
erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC
und einer BRAF-V600E-Mutation*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 23.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	100
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	101
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	127
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	128
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	129
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	136
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	136
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	137
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	137

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Histologische Klassifikation des NSCLC nach WHO/IARC [3]	17
Tabelle 3-2: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom [3]	19
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C33–C34 [21].....	29
Tabelle 3-4: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms	30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	86
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	88
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	95
Tabelle 3-15: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib in der Indikation NSCLC.....	105
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab bei ausgewählten Nebenwirkungen	106
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder mit Cetuximab bei sonstigen Nebenwirkungen.....	108
Tabelle 3-18: Nebenwirkungen (alle Indikationen gemäß SmPC)	117
Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken in Bezug auf Encorafenib	131
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	137

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen gemäß UICC in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium; Tumorregister München, 2022 [22].	21
Abbildung 2: Übersicht zu NSCLC Stadium IV mit therapiebaren Treibermutationen, wie BRAF-V600; Ausschnitt aus [14].	23
Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für metastasiertes NSCLC im Stadium IV mit BRAF-V600-Mutation [28].	24
Abbildung 4: Inzidenz (Fallzahlen) von Lungenkrebs (ICD-10 C34) in Deutschland [51]	28
Abbildung 5: Quantifizierung der Zielpopulation [77]	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erste Linie / Erstlinienbehandlung
2L	Zweite Linie / Zweitlinienbehandlung
2L+	Nach der ersten Linie / nach Erstlinienbehandlung
ALK	Anaplastic lymphoma kinase (Anaplastische Lymphomkinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
BCRP	Breast cancer resistance protein
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B
BRAF-V600E-Mutation	Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens
C _{max}	Maximum plasma concentration (Maximale Plasmakonzentration)
CAGR	Compound annual growth rate (Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)
CK	Creatine kinase (Kreatinkinase)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRISP	Clinical Researchplatform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
CuSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma (Kutanes Plattenepithelkarzinom)
CYP	Cytochrom P450
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DFS	Disease free survival (Krankheitsfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG (-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ERBB2	V-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog
ERK	Extracellular signal-regulated kinase (Extrazellulär signalregulierte Kinase)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD	European Union reference dates
FDA	Food and Drug Administration (Amerikanische Zulassungsbehörde)
G	Grading (bzw. Grad)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICD	International Classification of Diseases
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
ILK	Infusionslösungskonzentrat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee (Unabhängiges Reviewkomitee)

Abkürzung	Bedeutung
ISP	Integrierte Sicherheitspopulation
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten rat sarcoma
LCNEC	Large cell neuroendocrine carcinoma (Großzelliges neuroendokrines Karzinom)
LLN	Lower limit of normal (Untere Normwertgrenze)
LVD	Linksventrikuläre Dysfunktion
LVEF	Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Auswurfraction)
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MAPK	Mitogen-activated protein kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MEK	MAPK/ERK-Kinase
MET	Mesenchymal-epitheliale Transition
MUGA	Multigated acquisition (Radionuklid-Ventrikulographie)
n. e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NRG1	Neuregulin 1 (gene)
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OAT	Organic anion transporter (Organo-Anion-Transporter)
OATP	Organic anion transporting polypeptide (Organo-Anion-Transporter-Polypeptid)
OCT	Organic cation transporter (Organo-Kation-Transporter)

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Objective response rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
OTC	Over the counter (Freiverkäuflich)
p (in p-Wert)	Probabilitas (Wahrscheinlichkeit)
p40+	Positiver p40-Marker
p. a.	Per annum (Pro Jahr)
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death protein ligand-1
PET	Polyethylenterephthalat (Kunststoff)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PIL	Patient information leaflet (Packungsbeilage)
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PSUR	Periodic safety update report
PVC	Polyvinylchlorid
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (QT-Zeit: Zeitintervall vom Anfang des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle im Elektrokardiogramm)
QTcF	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (Fridericia)
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk management plan (Risikomanagementplan)
ROS	Reactive oxygen species

Abkürzung	Bedeutung
RPED	Retinal pigment epithelium detachment (Ablösung des retinalen Pigmentepithels)
RVO	Retinal vein occlusion (Netzhautvenenverschluss)
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SCLC	Small cell lung cancer (Kleinzelliges Lungenkarzinom)
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TPS	Tumour proportion score
TTF1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper limit of normal (Obere Normwertgrenze)
VTE	Venous thromboembolism (Venöse Thromboembolie)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Encorafenib ist in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung erwachsener Patienten¹ mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation zugelassen. Des Weiteren ist Encorafenib in Kombination mit Cetuximab bereits zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation (*rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B*), die eine systemische Vortherapie erhalten haben, sowie in Kombination mit Binimetinib bei erwachsener Patienten mit einem nicht resezierbarem oder metastasierten BRAF-V600-mutiertem Melanom zugelassen [1].

Die hier vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung carcinoma* [NSCLC]) mit einer BRAF-V600E-Mutation.

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, fanden zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt:

Patienten in der Erstlinienbehandlung (1L)

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression (*programmed cell death protein ligand-1*) ≥ 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinienbehandlung

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

oder

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* [ECOG-PS] 0-1)

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50 % und einer BRAF-V600-Mutation; Erstlinienbehandlung

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Patienten nach Erstlinienbehandlung (2L+)

- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600-Mutation; nach Erstlinienbehandlung
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zum Zeitpunkt der Anmeldung für ein Beratungsgespräch im Dezember 2022 stand der Umfang der Zulassungserweiterung noch nicht fest. Daher lag der Fokus des ersten Beratungsgesprächs am 2. März 2023 auf der Erstlinienbehandlung [2].

Im zweiten Beratungsgespräch am 12. Oktober 2023 benannte der G-BA die ZVT für das Anwendungsgebiet nach einer Erstlinienbehandlung [3].

Die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Abschnitt 3.1.1 aufgelistet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zu Abschnitt 3.1 beruhen auf den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*summary of product characteristics* [SmPC]).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten b) und 3.1.3 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. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Braftovi (Encorafenib); 19.08.2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-312; Encorafenib zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms; 08.05.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-198; Encorafenib zur Behandlung von NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation (Zweitlinientherapie); 20.11.2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Lungenkarzinome zählen zu den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland und führten in 2021 die Liste aller Sterbefälle durch Krebs an [1]. So verstarben gemäß Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2021 insgesamt 44.601 Personen (19,5 % an allen bösartigen Neubildungen) mit Lungen- und Bronchialkrebs (ICD-10 C34) [1]. Bei Männern sind Lungen- und Bronchialkarzinome die häufigste Krebstodesursache, bei Frauen folgen sie auf Platz 2 nach Brustkrebs [2].

Ätiologie und Pathogenese

Karzinome der Lunge sind primär epithelial entstehende Malignome [3]. Grundsätzlich geht man bei der Entstehung von Lungenkrebs von einem mehrstufigen, biologisch komplexen Prozess aus mit einer anfänglichen Exposition gegenüber krebserregenden Stoffen (Karzinogenen), die genetische Schäden im Gewebe zur Folge haben [4]. Nach einer Latenzzeit, die bei

Zigarettenrauchen bei 20-30 Jahren liegt, kommt es zu einer Epitheldysplasie und schließlich zur Entstehung von malignen Epithelzellen im Gewebe [5, 6].

Zusätzlich zu den genetischen Veränderungen ist bekannt, dass zelluläre Komponenten der Tumormikroumgebung die charakteristischen Merkmale von Krebserkrankungen wie Tumorpheriferation, Angiogenese, Invasion und Metastasierung sowie die Resistenz gegen Chemotherapeutika regulieren [7–9]. Die Tumormikroumgebung ist heterogen zusammengesetzt und besteht aus zellulären Komponenten, Wachstumsfaktoren, Proteasen und extrazellulärer Matrix. Konzentrierte Interaktionen zwischen genetisch veränderten Tumorzellen und genetisch stabilen intratumoralen Stromazellen führen zu einem „aktivierten bzw. reprogrammierten“ Stroma, das die Karzinogenese fördert, indem es zu Entzündungen, Immunsuppression und Therapieresistenz beiträgt und prämetastatische Nischen schafft, welche die Entstehung und Etablierung von Fernmetastasen unterstützen [7, 9]. Die Lunge stellt ein einzigartiges Milieu dar, in dem Tumoren in Zusammenarbeit mit der Tumormikroumgebung fortschreiten, was sich in Regionen mit abweichender Angiogenese, Azidose und Hypoxie zeigt. Ferner spielen Entzündungen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Lungenkrebs, und Lungenerkrankungen wie die chronische Obstruktion (*chronic obstructive pulmonary disease* [COPD]) und Emphysem stellen bei Lungenkrebspatienten komorbide Bedingungen dar und sind unabhängige Risikofaktoren für Lungenkrebs. Die Tumormikroumgebung trägt zudem zur Immunsuppression bei, induziert den epithelialen zu mesenchymalen Übergang und verringert die Wirksamkeit von Chemotherapien [7].

Das Rauchen stellt insgesamt den wichtigsten Risikofaktor dar, an Lungenkrebs zu erkranken. Etwa 85 % der Lungenkarzinome entstehen aufgrund der Inhalation von Zigarettenrauch [4].

Kommt es zu zusätzlichen Expositionen mit anderen Karzinogenen, z. B. unterschiedlichen Asbestarten oder Quarzstäuben, oder auch mit umweltbedingten Kanzerogenen, wie z. B. mit Radon in Wohnungen, Passivrauchen sowie auch Industrie- oder Verkehrsabgasen, erhöht sich das Lungenkrebsrisiko weiter (Herold 2020). Berufliche Karzinogene sind für zirka 5 % der Lungenkarzinome verantwortlich und in >90 % der Fälle mit Asbest assoziiert. Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko um das 1,3- bis 2,0-fache. Ferner erhöht eine genetische Disposition bei Personen mit einem an Lungenkrebs erkrankten Elternteil das Risiko um das 2- bis 3-fache. Ein weiterer Risikofaktor für Lungenkrebs stellen Lungenfibrosen dar [3, 4].

Histologie

Histologisch wird zunächst zwischen kleinzelligen Lungenkarzinomen (*small cell lung cancer* [SCLC]) und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen unterschieden, wobei das NSCLC mit 85 % der Fälle den größten Anteil ausmacht [4]. Das NSCLC wird histologisch weiter nach Art des Zelltyps differenziert in Plattenepithelkarzinome (ca. 35 % der Fälle), Adenokarzinome (ca. 40 % der Fälle), großzellige Karzinome (10 % der Fälle) und weitere seltenere Subentitäten (z. B. adenosquamoses Karzinom, Bronchialdüsentumor). Jeder dritte Tumor weist jedoch verschiedene histologische Anteile auf, sodass die genannten Zahlen schwanken können [4]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet des BRAF-mutierten NSCLC ist das Adenokarzinom mit etwa 90 % am häufigsten vertreten [10–12].

Die aktuelle histologische Klassifikation gemäß *World Health Organization* (WHO) und *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ist in Tabelle 3-1 zusammengefasst [3].

Tabelle 3-1: Histologische Klassifikation des NSCLC nach WHO/IARC [3]

Klassifikation	Differenzierung
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	verhornend
	nicht verhornend (p40+, TTF1-)
	basaloid
<i>Adenokarzinom</i>	präinvasiv
	minimal invasiv
	<ul style="list-style-type: none"> • invasiv • G1 lepidisch • G2 azinär, papillär • G3 mikropapillär, solide
	Varianten
<i>Großzelliges Karzinom</i>	
<i>Neuroendokrine Tumore</i>	Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> • typisches Karzinoid • atypisches Karzinoid
	kleinzelliges Karzinoid (SCLC)
	großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)
G: Grad; LCNEC: <i>large cell neuroendocrine carcinoma</i> (Großzelliges neuroendokrines Karzinom); p40+: positiver p40-Marker; SCLC: <i>small cell lung cancer</i> (Kleinzelliges Lungenkarzinom); TTF1: Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1	

Molekularpathologische und immunhistologische Charakterisierung

Wie viele andere Krebsarten ist das NSCLC durch eine hohe Heterogenität charakterisiert, die aus einer steigenden Zahl an biologisch unterschiedlichen und klinisch relevanten, molekularen Untergruppen resultiert [13]. Nach Sicherung der Tumordiagnose und Abschluss der histologischen Typisierung können molekularpathologische Untersuchungen eingeleitet werden. Dabei erfolgt eine Analyse der Strukturen in der Zelle und ihrer Oberfläche mittels Mutationsanalyse [4]. Da das Tumorwachstum häufig durch Inhibition eines einzelnen bzw. einiger weniger Onkogene effizient blockiert werden kann, bietet die Identifizierung sogenannter *onkogener Treibermutationen* die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie.

Nach der S3-Leitlinie sollte bei NSCLC im Stadium IV auf die folgenden Aberrationen getestet werden [14]:

- Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Fusionen
- BRAF-V600-Mutationen
- *Epidermal growth factor receptor* (EGFR)-Mutationen in den Exon 18-21
- *Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)-Amplifikationen
- HER2 *v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2* (ERBB2)-Exon 20-Mutationen
- *Kirsten rat sarcoma* (KRAS)-Mutationen
- Mesenchymal-epitheliale Transition (MET)-Amplifikationen
- MET-Exon 14-Skipping-Mutationen
- Neuroregulin 1 (NRG1)-Fusionen
- Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase 1-3 (NTRK1-3)-Fusionen
- Rezeptor-Tyrosinkinase (RET)-Fusionen
- *Reactive oxygen species 1* (ROS1)-Fusionen

Beim NSCLC konnte in verschiedenen Studien zudem eine Korrelation zwischen der immunhistochemisch nachgewiesenen PD-L1-Expression und dem Ansprechen auf eine Therapie mit gegen PD-1- oder PD-L1-gerichteten monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Daher sollen immunhistochemische Untersuchungen zum Nachweis einer PD-L1-Expression durchgeführt und das Ergebnis als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen angegeben werden (*tumour proportion score* [TPS]) sowie bei Tumoren im Stadium IV auch als Flächen-Prozentsatz positiver Immunzellen [3].

Die BRAF-Mutation wurde erstmals im Jahr 2002 beschrieben [15]. Sie führt zur Überaktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs, welcher bedeutsam für die Regulation von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) ist. Der MAPK-Signalweg 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); siehe dazu auch Modul 2 des vorliegenden Dossiers. Die Überaktivierung des MAPK-Signalweges durch die BRAF-V600-Mutation führt zur unkontrollierten Zellproliferation und schließlich zum Tumorwachstum. Durch die Zulassung

zielgerichteter Inhibitoren dieses Signalweges eröffneten sich neue Therapieoptionen für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC [16, 17].

Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Ausbreitung der Erkrankung wird durch die international einheitliche, sogenannte TNM-Klassifikation beschrieben. Unter der Abkürzung *T* (= Tumor) wird die Größe und Ausbreitung des Primärtumors klassifiziert (T1-T4, bzw. Tis für „Tumor in situ“), der Buchstabe *N* (= Nodus, Knoten) steht für die Anzahl und Lage befallener Lymphknoten (N0-N3). Unter der Abkürzung *M* (= Metastasen) wird das Fehlen (M0) oder Vorhandensein (M1) von Metastasen in anderen Organen oder Geweben angegeben [18].

Auf Grundlage der TNM-Klassifizierung erfolgt die Lungenkarzinom-spezifische Einteilung des Ausbreitungsgrads („Staging“) in die Stadien 0 bis IV entsprechend den Richtlinien der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC). In diesem System gibt es weitere Unterteilungen, die durch Anhängen von Buchstaben und Ziffern gekennzeichnet werden. Die Klassifikation erfolgte bis zum 31.12.2016 auf der Basis der TNM- und der UICC-Kriterien Version 7. Seit dem 01.01.2017 ist die neue Stadieneinteilung nach der *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)/UICC Version 8 gültig [3, 18].

Klinik

Im Frühstadium des Lungenkarzinoms treten meist keine typischen klinischen Symptome auf [4]. Bei einem Teil der Patienten wird ein Lungenkarzinom als Zufallsbefund in der bildgebenden Thoraxdiagnostik entdeckt [3]. Die Mehrzahl der Fälle wird daher oftmals spät diagnostiziert. Symptome wie Schmerzen oder andere symptomatischen Auffälligkeiten bei der Erstvorstellung sind oft Ausdruck fortgeschrittener Erkrankungsstadien [3].

Symptome, die durch den Primärtumor verursacht sind, werden häufiger durch zentral sitzende als durch peripher lokalisierte Tumoren ausgelöst. Das häufigste Symptom ist Husten, gefolgt von Dyspnoe, Thoraxschmerz und Hämoptyse [4, 19, 20]. Charakteristische Symptome können in lokal tumorbedingte, metastasenbedingte und allgemeine Symptome aufgeteilt werden und sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst [3].

Tabelle 3-2: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom [3]

Ursprung	Symptome bei Lungenkarzinom
Lokal tumorbedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Husten • Dyspnoe • Thoraxschmerzen • Hämoptysen • blutig tingiertes Sputum beim Husten • obere Einflusstauung (<i>Vena-cava-superior</i>-Syndrom) • Dysphagie • Stridor

Ursprung	Symptome bei Lungenkarzinom
	<ul style="list-style-type: none"> • Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des <i>Nervus recurrens</i>) • Armschwäche (Infiltration des <i>Plexus brachialis</i>) • Horner Syndrom (Infiltration des <i>Ganglion stellatum</i>)
Metastasenbedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen • Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle • Lymphknotenschwellung (supraklavikulär) • Ikterus
Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust • Schwäche • Fieber • Nachtschweiß • paraneoplastische Syndrome

Infolge des sich lokal ausbreitenden Primärtumors kann es zur Beeinträchtigung nervaler und vasaler Strukturen kommen, sodass weitere Symptome wie beispielsweise Heiserkeit bei Infiltration des *Nervus recurrens*, Plexusneuralgie durch Läsion des *Plexus brachialis*, das Horner-Syndrom durch Beteiligung des *Ganglion stellatum* und eine obere Einflusstauung durch Druck des Tumors auf die obere Hohlvene (*Vena-cava-superior*-Syndrom) auftreten können. Viele Patienten leiden außerdem unter unspezifischen Symptomen wie Fieber, Schwäche, Fatigue, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Hinzu kommen metastasenbedingte Symptome, die je nach Lokalisation der Metastasen variieren. Brustwand Schmerzen oder Thoraxschmerzen sind durch die Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand bedingt und treten bei ca. 50 % der Patienten im Krankheitsverlauf auf. Auch eine Rippenmetastasierung kann für Thoraxschmerzen verantwortlich sein. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten liegen Symptome bedingt durch extrathorakale Metastasen vor. Die Prädilektionsorgane einer Metastasierung sind die Knochen (insbesondere das Achsen skelett und die proximalen Teile der langen Röhrenknochen), Leber, Nebennieren und intraabdominelle Lymphknoten, Hirn und axilläre, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten [3, 4, 14, 19, 20].

Prognose

Die Stadien sind mit der Prognose und Therapie der Erkrankung assoziiert. Während der Tumor in den frühen Stadien (Stadium I und II) klein und lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt ist, sind in fortgeschrittenen Stadien bereits größere Primärtumoren vorhanden oder weiter entfernt liegende Lymphknoten befallen. Eine chirurgische Resektion, die in den Stadien I und II sowie oft auch im Stadium IIIA noch möglich ist, kommt im Stadium IIIB gewöhnlich nicht mehr in Frage. Lungenkarzinome im Stadium IV stellen das Endstadium der Erkrankung dar mit einer palliativen, meist infausten

Prognose [14]. So werden mehr als 50 % der Patienten mit NSCLC im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist kein kurativer therapeutischer Ansatz mehr gegeben [14]. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit NSCLC im Stadium IV beträgt bei unselektionierter Behandlung 8-18 Monate [14].

Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern ausdrückt [21]. Etwa die Hälfte der Patienten verstirbt noch im Jahr der Diagnose [21, 22]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung (Abbildung 1) [22]. In den fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV liegt das mediane Gesamtüberleben (*overall survival* [OS]) unter der Standardchemotherapie lediglich bei 8-12 Monaten [3, 23, 24]. Nach 5 Jahren leben nur noch 10 % der Patienten mit Fernmetastasen [22].

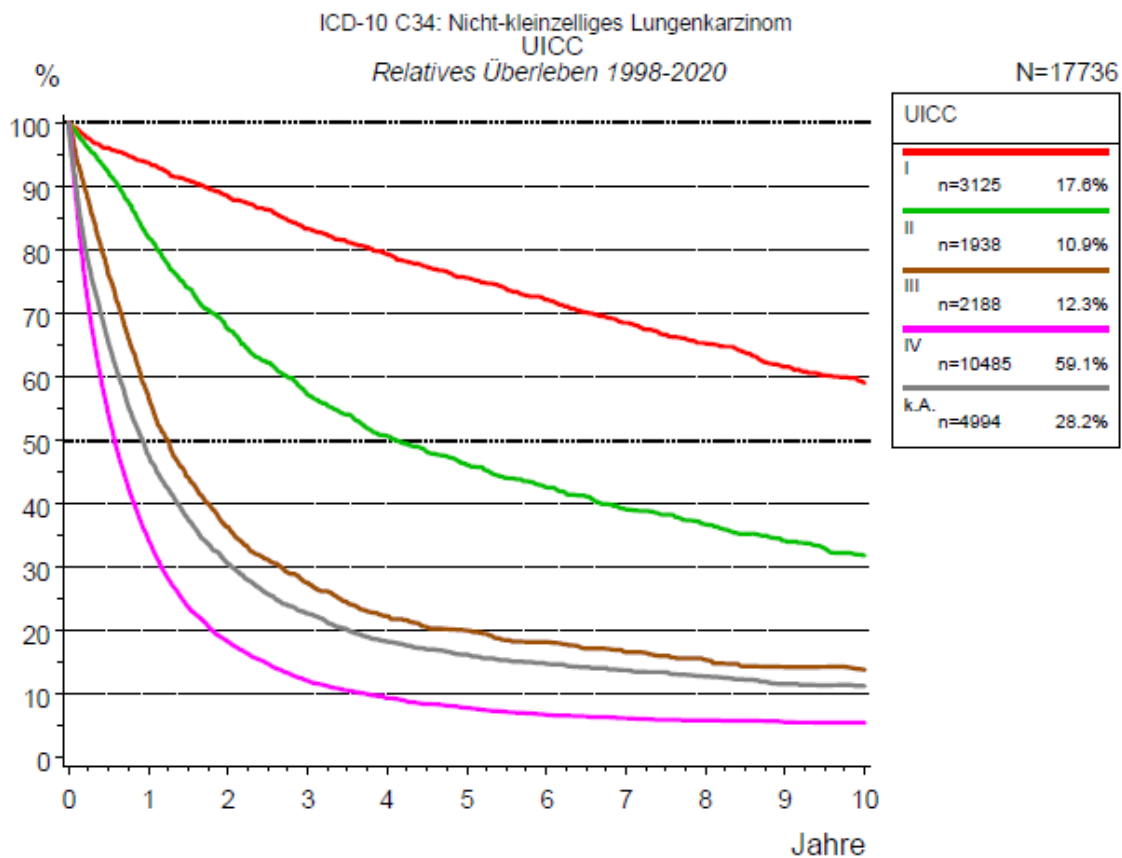


Abbildung 1: Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen gemäß UICC in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium; Tumorregister München, 2022 [22].

Anmerkung: 20.509 von 22.730 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 besitzen Angaben zu diesem Merkmal, für 17.736 Personen wurde eine Klassifikation erstellt. Die graue Linie repräsentiert 4.994 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC (22,0 % von 22.730 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf N=17.736).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet tragen eine BRAF-V600E-Mutation. Die Angaben zur Häufigkeit von BRAF-Mutationen bei Patienten mit NSCLC variieren in der Fachliteratur und liegen zwischen 1 % und 4 %. In etwa der Hälfte der Fälle ist dabei Codon 600 betroffen, wobei in den meisten Fällen die Punktmutation BRAF-V600E vorliegt [3, 14].

BRAF-Mutationen treten signifikant häufiger bei Adenokarzinomen als bei anderen Karzinomen der Lunge auf, und sind oft mit einem aggressiveren Tumorhistotyp verbunden, der sich durch mikropapilläre Merkmale auszeichnet und in der Folge mit einer schlechten Prognose [11, 25, 26]. In einer retrospektiven Fallserie (N=331) hatten Adenokarzinom-Patienten mit BRAF-V600E-Mutationen im Median ein kürzeres krankheitsfreies Überleben (*disease free survival* [DFS]) (15,2 vs. 52,1 Monate) und OS (29,3 vs. 72,4 Monate) als Patienten ohne V600E-Mutationen (univariate Analyse: *hazard ratio* [HR] für DFS 2,67; $p < 0,001$ bzw. HR für OS 2,97; $p < 0,001$; multivariate Analyse: HR für DFS 2,19; $p < 0,011$ bzw. HR für OS 2,18; $p < 0,14$). Beim Vergleich von Patienten mit und ohne Nicht-V600E-Mutationen wurden hingegen keine Unterschiede im DFS oder OS beobachtet (42,8 vs. 43,2 Monate; $p = 0,84$ bzw. 56,4 vs. 65,1 Monate; $p = 0,42$) [26].

Meta-Analysen legen den Schluss nahe, dass kein Zusammenhang zwischen BRAF-Mutationen und Raucherstatus besteht [11, 25] ([27] berichtet die identischen Analysen wie [25]).

Mit Blick auf geschlechtsspezifische Assoziationen zeigten neuere Meta-Analysen auf Basis größerer Patientenzahlen im Gegensatz zu älteren Untersuchungen, dass BRAF-Mutationen bei weiblichen Patienten häufiger vorkommen als bei männlichen [11, 25], wofür ähnlich wie bei EGFR-Mutationen Geschlechtshormone oder Umweltfaktoren verantwortlich sein könnten [26].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Prognose bei Lungenkarzinom ist generell schlecht mit einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern [21]. Fast zwei Drittel aller Fälle sind bereits bei Diagnose inoperabel, vom restlichen Drittel stellt sich ein Teil intraoperativ als inoperabel dar [4].

Im Fall des NSCLC werden mehr als 50 % der Erkrankungen erst im Stadium IV diagnostiziert [3]. Da die 5-Jahres-Überlebenszeit unter anderem in Abhängigkeit vom Stadium der

Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig, ist dies mit einer schlechten Prognose verbunden; die 5-Jahres-Überlebensraten bei NSCLC liegen im Stadium IA bei ca. 70 %, im Stadium IB bei ca. 50 %, im Stadium IIA bei ca. 45 % und im Stadium IIIA bei ca. 25 % [4]. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit NSCLC im Stadium IV beträgt bei unselektionierter Behandlung 8-18 Monate [14]. Bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV ist daher kein kurativer therapeutischer Ansatz mehr gegeben [3].

Eine BRAF-V600-Mutation liegt bei ungefähr 1-2 % aller NSCLC-Patienten vor [14].

Die aktuellen S3-Leitlinien erachten Mutationstests als unverzichtbar und haben die Liste der onkogenen Treiber, auf die getestet werden sollte, erst kürzlich erweitert [14].

Sowohl S3-Leitlinie (Empfehlungsgrad: B; *Level of Evidence*: 2b; Abbildung 2) als auch ESMO-Leitlinien (*European Society for Medical Oncology*; Abbildung 3) empfehlen als bevorzugte Erstlinienbehandlung für BRAF-V600-mutiertes metastasiertes NSCLC bei Erwachsenen die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib [14, 28].

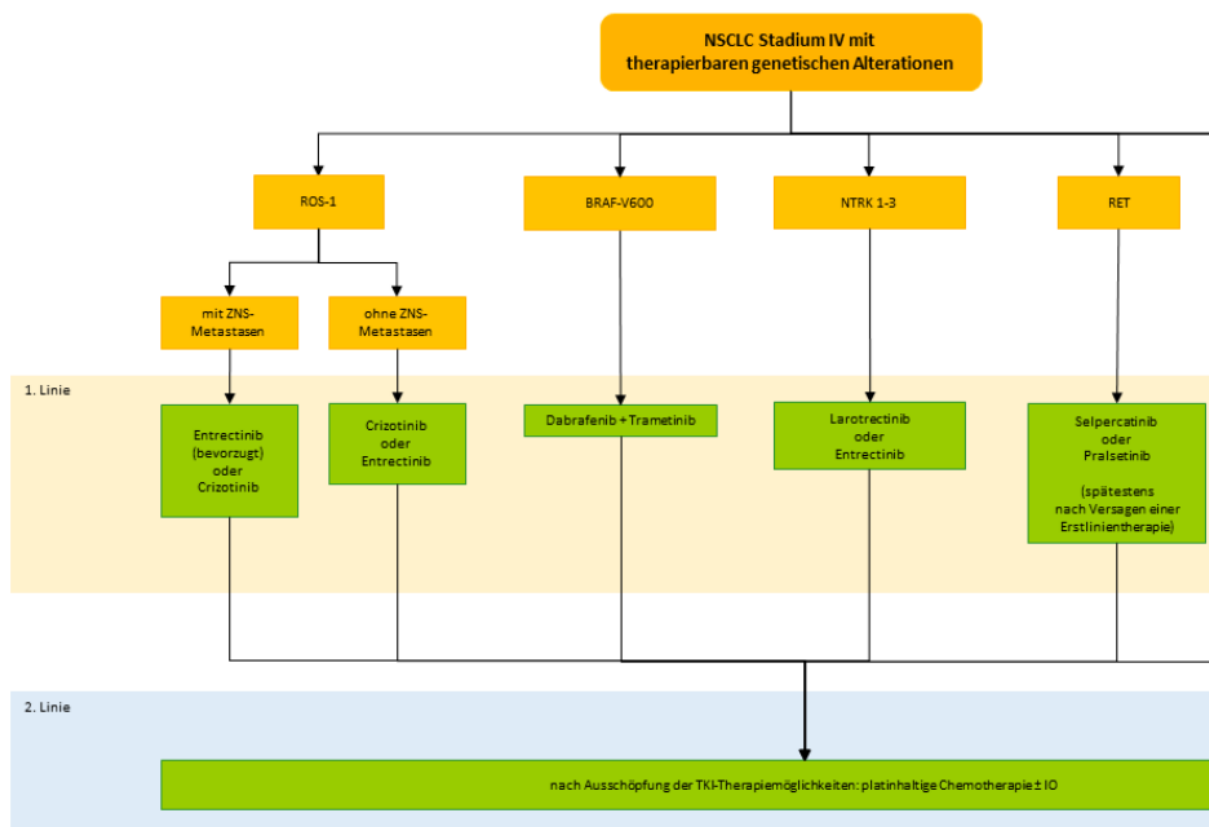


Abbildung 2: Übersicht zu NSCLC Stadium IV mit therapiebaren Treibermutationen, wie BRAF-V600; Ausschnitt aus [14].

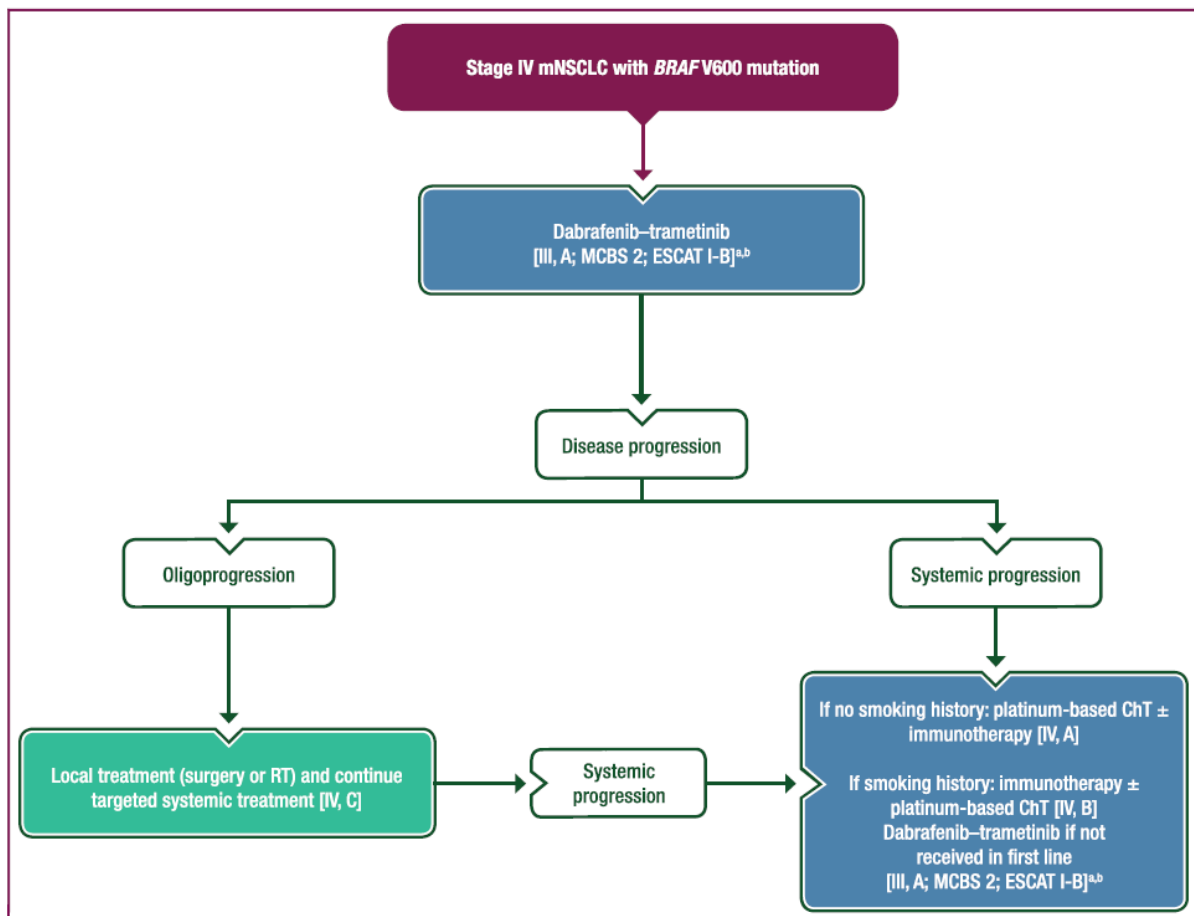


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für metastasiertes NSCLC im Stadium IV mit BRAF-V600-Mutation [28]

Rot: allgemeine Kategorien oder Stratifizierung; Blau: systemische Krebstherapie; Grün: Kombination von Behandlungen oder andere systemische Behandlungen; Weiß: andere Aspekte der Behandlung.

Spezifische Abkürzungen in obiger Abbildung

ChT: Chemotherapie; EMA: *European Medicines Agency* (Europäische Arzneimittel-Agentur); ESCAT: *ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets*; FDA: *Food and Drug Administration* (Amerikanische Zulassungsbehörde); MCBS: *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale*; mNSCLC: metastasierter nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; RT: Strahlentherapie (*Radiotherapy*).

a: Zur Berechnung der Scores für neue Therapien/Indikationen, die von der EMA oder FDA zugelassen wurden, wurde die ESMO-MCBS v1.1 verwendet. Die Scores wurden von der ESMO-MCBS-Arbeitsgruppe berechnet und vom ESMO-Leitlinienkomitee validiert (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

b: Die ESCAT-Scores gelten nur für Veränderungen aus genomisch bedingten Analysen. Diese Scores wurden von den Autoren der Leitlinie definiert und von der ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group validiert.

Daneben sollen verschiedene Immunchemotherapien in Abhängigkeit des PD-L1-Status eingesetzt werden [3]. Nachfolgend werden in Abhängigkeit von der Erstlinienbehandlung Dabrafenib/Trametinib und verschiedene Immunchemotherapien empfohlen [3, 14].

Trotz der Vielzahl an eingesetzten Therapien besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten im Anwendungsgebiet:

Chemotherapien

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutationen sprechen schlechter auf die herkömmliche Chemotherapie an als Patienten ohne BRAF-V600-Mutation oder mit Wildtyp [29, 30]. So zeigen sich Grenzen bei den zwei für NSCLC zugelassenen Chemotherapien Docetaxel und Pemetrexed bei vorbehandelten Patienten: Die Ansprechrate auf Docetaxel ist mit 9-24 % gering und mit erheblichen Toxizitäten (z. B. febriler Neutropenie) verbunden [31, 32].

Immuneckpoint-Inhibitoren

Während sich bei nicht-onkogenabhängigen Patienten Immuneckpoint-Inhibitoren (ICI) aufgrund von Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit zum neuen Standard in der Erstbehandlung fortgeschrittener oder rezidivierender Erkrankungen etabliert haben [33–35], gibt es nur wenige Daten zum Nutzen von ICI bei BRAF-mutierten Patienten [28]. Retrospektive Analysen kleiner Fallserien deuten auf eine begrenzte Wirksamkeit von ICI beim BRAF-mutierten NSCLC hin [36]. Die Ergebnisse der internationalen IMMUNOTARGET-Studie (43 Patienten mit BRAF-Mutation, 40 % V600E) zeigten mit einer objektiven Ansprechrate (*objective response rate* [ORR]) von 24 % und einem medianen progressionsfreien Überleben (*progression-free survival* [PFS]) von 3,1 Monaten ungünstige Ergebnisse [37]. Im Einklang damit zeigte eine andere retrospektive Studie zur Wirksamkeit von ICI als Monotherapie bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren (N=26 Patienten, meist Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapielinien) eine ORR von 26 % und ein medianes PFS von 5,3 Monaten [38].

Kombinationstherapie aus Dabrafenib/Trametinib

Einarmige Phase-II-Studien wiesen die Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Patienten mit einer V600-Mutation nach [39–44]. Eine prospektive Phase-II-Studie (BRF113928) mit einer Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie in der Erstlinie (N=36) oder nach der Erstlinie (N=57) bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem NSCLC zeigte in der Bewertung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (*independent review committee* [IRC]) bei therapienaiven Patienten eine ORR von 64 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] [46; 79]) und ein medianes PFS sowie eine mediane Dauer des Ansprechens (*duration of response* [DOR]) von 14,6 Monaten (95 %-KI [7,0; 22,1]) bzw. 15,2 Monaten (95 %-KI [7,8; 23,5]) [44]. Bei vorbehandelten Patienten konnten eine ORR von 63,2 [49,3; 75,6] und ein medianes PFS sowie eine mediane DOR von 8,6 (95 %-KI [5,2; 19,1]) bzw. 9,0 (95 %-KI [5,8; 17,6]) erreicht werden [43]. Im 5-Jahres-Follow-up betrug das mediane OS bei den therapienaiven Patienten lediglich 17,3 Monate (95 %-KI [12,3; 40,2]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 26 % bzw. 19 %. Bei den vorbehandelten Patienten lag es bei 18,2 Monaten (95 %-KI [14,3; 28,6]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 34 % bzw. 22 % [45].

In einem indirekten Vergleich dieser Daten mit Daten aus der US-amerikanischen *Flatiron Health Database* zeigte sich für die Erstlinienbehandlung mit Dabrafenib/Trametinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie für Todesfälle eine *hazard ratio* in den ungewichteten und gewichteten Analysen von 0,65 (95 %-KI [0,39; 1,1], $p=0,11$; ungewichtete Analyse) bzw. 0,51 (95 %-KI [0,29; 0,92], $p=0,03$; gewichtete Analyse).

Im Vergleich zu einer platinbasierten Immunchemotherapie lag die HR für das Gesamtüberleben in der Erstlinienbehandlung bei 0,56 (95 %-KI [0,29; 1,1], $p=0,09$; ungewichtet) bzw. 0,57 (95 %-KI [0,28; 1,17], $p=0,13$; gewichtet).

In der Zweitlinienbehandlung lag die HR vs. Immunchemotherapie mit Pembrolizumab bei 0,65 (95 %-KI [0,39; 1,07], $p=0,09$; ungewichtet) bzw. konnte nicht bestimmt werden (Cox-Proportional-Hazards-Annahme verletzt) [46].

Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib ist zudem mit hohen Pyrexie-Raten verbunden (56 %), einer potenziell behandlungsbegrenzenden Toxizität, die zu Krankenhausaufenthalten und Dosisunterbrechungen führen kann [45].

Aufgrund des Sicherheitsprofils (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 56 %) stufte die ESMO Dabrafenib/Trametinib zuletzt um einen Scorepunkt auf 2 zurück, während für Encorafenib/Binimetinib ein Scorewert von 3 bestimmt wurde [47–49].

Eine große Metaanalyse mit 91 Studien gibt Hinweise darauf, dass einige BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationen aufgrund ihres spezifischen Nebenwirkungsprofils für bestimmte Patienten besser geeignet sind als andere [50].

Fazit

Zusammenfassend zeigen die verfügbaren Therapieansätze für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation Limitationen in Wirksamkeit und Sicherheit. Konventionelle Chemotherapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren erreichen bei dieser Patientengruppe nur eine begrenzte Effektivität. Die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib ist derzeit die einzige auf die BRAF-V600-Mutation ausgerichtete Therapie, bringt jedoch gewisse Sicherheitsrisiken mit sich und weist in einigen Aspekten der klinischen Effektivität Einschränkungen auf.

Es ist somit wichtig, dass mehr als eine BRAF/MEK-Inhibitorkombination für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC zur Verfügung steht. Um die therapeutischen Optionen für Patienten mit NSCLC und BRAF-V600-Mutation zu erweitern, besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an einer spezifischen Behandlung, die hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Intervall und dem Gesamtansprechen wirksam ist und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist.

Mit einem medianen Gesamtüberleben, das nach 26,6 Monaten Follow-up noch nicht erreicht wurde (n. e.; 95 %-KI [26,7; n. e.]), einer ORR von knapp 75 % (74,6; 95 %-KI [61,6; 85,0]), einer DOR von 40 Monaten (95 %-KI [23,1; n. e.]) und einem angemessenen Sicherheitsprofil

bietet die Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib eine bedeutende Alternative zur bisherigen Standardtherapie und stellt somit eine relevante Therapieoption für ausgewählte Patienten dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Im Jahr 2020 wurden nach Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) in Deutschland rund 493.000 Krebserkrankungen erstmalig diagnostiziert. Etwa die Hälfte der Fälle betrafen Brustdrüse (71.300), Prostata (65.800), Dickdarm (54.800) oder Lunge (56.700). Darunter waren etwa 22.600 Frauen und 34.100 Männer mit bösartigen Tumoren der Lunge, 17.066 Frauen und 27.751 Männer verstarben an dieser Erkrankung [21].

Insgesamt nahm die Inzidenz von Lungenkarzinomen in den letzten 20 Jahren stetig zu (Abbildung 4). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickelten sich bei beiden Geschlechtern jedoch gegenläufig. Während sie seit Ende der 1990er Jahre bei den Frauen kontinuierlich anstiegen, gingen die Raten bei Männern im gleichen Zeitraum zurück und haben sich denen der Frauen inzwischen sehr stark angenähert. Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen [21].

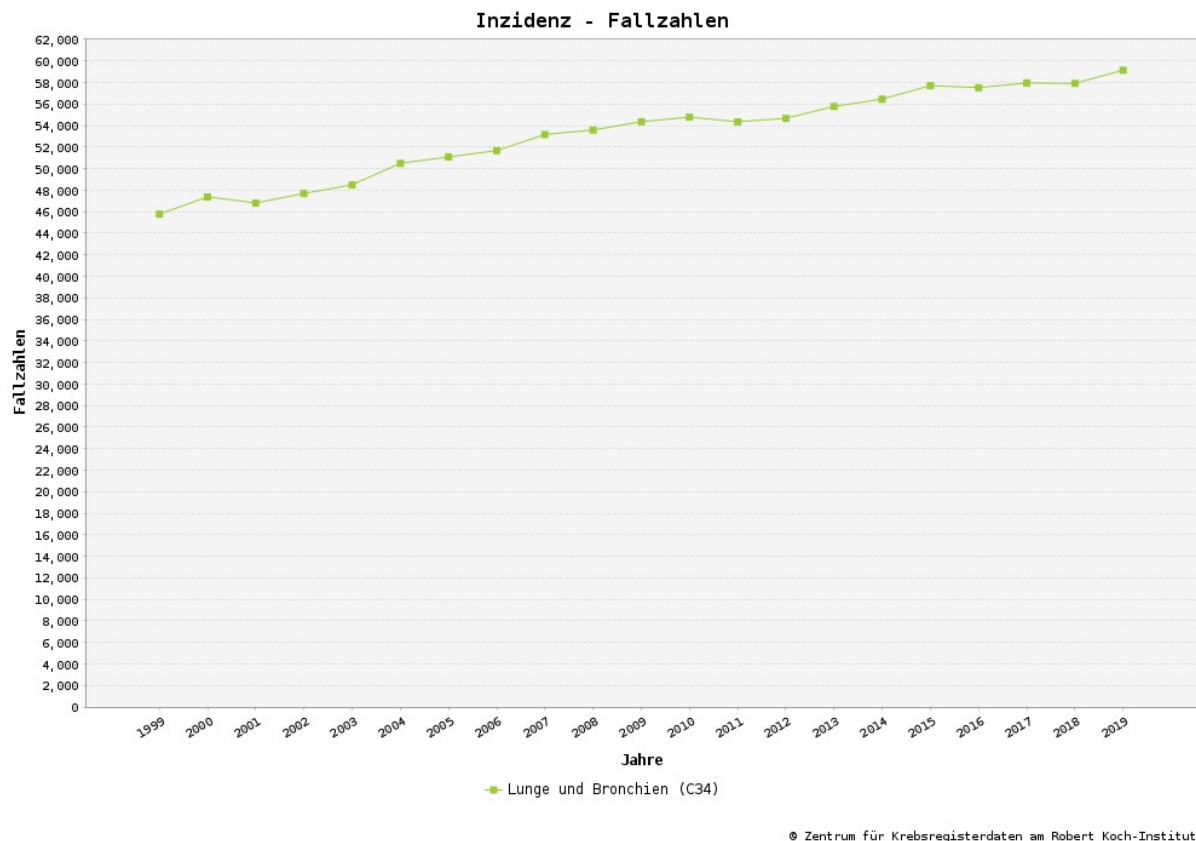


Abbildung 4: Inzidenz (Fallzahlen) von Lungenkrebs (ICD-10 C34) in Deutschland [51]

Nach dem Robert Koch-Institut (RKI) machen in Deutschland Adenokarzinome 44 % der Lungenkrebsfälle aus. Der Anteil von Plattenepithelkarzinomen liegt bei 21 %. Und 15 % entfallen auf das kleinzellige Bronchialkarzinom, das wegen seiner frühen Metastasierungstendenz die schlechteste Prognose aufweist [21].

Bei etwa 1-4 % der NSCLC-Patienten können BRAF-Mutationen und bei der Hälfte davon wiederum BRAF-V600-Mutationen nachgewiesen werden, [3, 14]. In den meisten Fällen liegt die Punktmutation BRAF-V600E vor [26, 52–56]. Basierend auf den Angaben aus dem Register der *Clinical Researchplatform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP)* in Deutschland lagen die Testraten für BRAF bei 53,0 % [57].

Für Deutschland liegen bislang keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation bei Erwachsenen vor. Daher beziehen sich die folgenden Darstellungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität auf das Lungenkarzinom insgesamt.

Dabei gilt zu beachten, dass in den nachfolgend präsentierten Daten auch Patienten mit SCLC sowie mit dem ICD-10 C33 (Bösartige Neubildungen der Trachea) eingeschlossen sind.

Im Jahr 2020 verzeichnete das RKI für Lungenkarzinome bei Frauen und Männern 22.590 bzw. 34.100 Neuerkrankungen. An Lungenkarzinomen verstarben in diesem Zeitraum 17.066 Frauen und 27.751 Männer [21]. Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen bei Lungenkarzinomen für Deutschland. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts lag die Zahl der Sterbefälle in 2022 bei 45.245 [58].

Die rohe Erkrankungsrate wird vom RKI für das Jahr 2020 mit 53,6 pro 100.000 für Frauen und 83,1 pro 100.000 für Männer angegeben [21] und liegt damit niedriger als in 2019 prognostiziert (62,4 bzw. 90,1 pro 100.000) [59]. Mit zunehmendem Alter steigt dabei die Erkrankungsrate deutlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt seit Jahren konstant für Frauen bei 69 Jahren, für Männer bei 70 Jahren [21]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist bei Frauen von 20 % in 2013/2014 auf 25 % in 2019/2020 gestiegen und bei Männern von 15 % auf 19 % [21, 60]. Die rohe Sterberate je 100.000 Personen wird für 2020 mit 40,5 für Frauen und 67,6 für Männer angegeben [21].

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C33–C34 [21]

	2019			2020			2021		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
Inzidenz									
Neu- erkrankungen	23.720	35.890	59.610	22.590	34.100	56.690			
rohe Erkrankungs- rate ^a	56,3	87,5		53,6	83,1				
standardisierte Erkrankungs- rate ^{a, b}	33,4	55		31,4	51,8				
mittleres Erkrankungs- alter ^c	69	70		69	70				
Mortalität									
Sterbefälle ^a	16.999	27.882	44.881	17.066	27.751	44.817	17.413	27.225	44.638
rohe Sterberate	40,4	68		40,5	67,6		41,3	66,3	
standardisierte Sterberate ^{a, b}	22,2	41,1		21,9	40,5		22,1	39,3	
mittleres Sterbealter ^c	72	72		72	72		71	72	

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre			10 Jahre			25 Jahre		
	Prävalenz	41.300	55.500	96.800	57.500	77.300	134.800	72.400	101.300
absolute Überlebensrate (2019-2020) ^d	23 (20–27)	17 (15–20)		15 (13–18)	10 (8–13)				
relative Überlebensrate (2019-2020) ^d	25 (22–30)	19 (17–23)		19 (17–25)	14 (12–18)				
a: je 100.000 Personen b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)									

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für das Jahr 2024 und die Folgejahre liegen noch keine Prognosen des RKI zu Prävalenzen und Inzidenzen vor. Daher wurde eine eigene Extrapolation vorgenommen.

Hierzu wurden **zwei Ansätze** gewählt, die beide auf den vorangegangenen zehn Jahren basieren:

Im ersten Ansatz werden die Angaben des RKI zur Inzidenz (ICD-10 C33 und C34) für die Jahre 2013 bis 2020 herangezogen und die Zahlen auf Basis der durchschnittlichen jährlichen Veränderung der Inzidenzen zwischen 2013 und 2020 extrapoliert [21, 59–61].

Im zweiten Ansatz wird dieselbe Datenbasis genutzt, jedoch auf Basis der durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate (*compound annual growth rate* [CAGR]) extrapoliert, die nach der folgenden Formel berechnet wurde:

$$CAGR = \left(\frac{\text{Endwert}}{\text{Startwert}} \right)^{\frac{1}{\text{AnzahlPerioden}}} - 1$$

Die Ergebnisse der Extrapolationen sind in Tabelle 3-4 synoptisch dargestellt.

Tabelle 3-4: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms

Jahr	Inzidenz (C33 und C34) ^a	Veränderung p. a. ^b	Inzidenz (C33 und C34) ^a	Veränderung p. a. ^c
2013	54.510		54.510	

Jahr	Inzidenz (C33 und C34) ^a	Veränderung p. a. ^b	Inzidenz (C33 und C34) ^a	Veränderung p. a. ^c
2014	53.840	-1,23 %	53.840	0,56 %
2015	58.330	8,34 %	58.330	
2016	57.460	-1,49 %	57.460	
2017	58.610	2,00 %	58.610	
2018	57.220	-2,37 %	57.220	
2019	59.610	4,18 %	59.610	
2020	56.690	-4,90 %	56.690	
2021	57.057	0,65 %	57.008	0,56 %
2022	57.426	0,65 %	57.329	0,56 %
2023	57.797	0,65 %	57.651	0,56 %
2024	58.171	0,65 %	57.975	0,56 %
2025	58.547	0,65 %	58.300	0,56 %
2026	58.926	0,65 %	58.628	0,56 %
2027	59.307	0,65 %	58.957	0,56 %
2028	59.690	0,65 %	59.288	0,56 %

Kursiv: Schätzung bzw. Annahme
a: Quelle: RKI-Berichte [21, 59–61].
b: Extrapolation auf Basis der durchschnittlichen jährlichen Veränderung der Inzidenzen zwischen 2013 und 2020
c: Extrapolation auf Basis der CAGR für den Zeitraum 2013 bis 2020
CAGR: *compound annual growth rate* (Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate); p. a.: per annum (pro Jahr)

Wenngleich 2022 die stationären Behandlungen von Lungen- und Bronchialkrebs unter den weitverbreiteten Krebserkrankungen gegenüber dem Vorjahr erneut am deutlichsten zurückgingen (-4 %) [58], zeigen beide Berechnungswege leichte Steigerungen der Patientenzahlen, die vermutlich auch auf NSCLC mit BRAF-Mutationen übertragen werden können, da Zahlen zu den Anteilen von BRAF-Mutationen an NSCLC-Erkrankungen keine Hinweise auf eine Zu- oder Abnahme liefern [10, 12, 26, 30, 52–56, 62–74].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Encorafenib	138-543	121-476

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Encorafenib/Binimetinib und Dabrafenib/Trametinib besitzen die Zulassung für NSCLC und sind als Kombinationen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation angezeigt. Der Zulassungstext von Dabrafenib/Trametinib umfasst grundsätzlich auch noch weitere BRAF-V600-Punktmutationen. Diese machen jedoch weniger als 1 % aller BRAF-V600-Punktmutationen aus [26, 52–56].

2017 quantifizierte der G-BA in seinen Beschlüssen zu Dabrafenib und Trametinib die Zahl der Patienten in der Erstlinienbehandlung mit 110–250 und die Zahl der Patienten mit Vorbehandlung mit 120-570 [75, 76]. Um den neuen Standards in der Therapie des BRAF-mutierten NSCLC Rechnung zu tragen und dem Vorgehen des G-BA in der Quantifizierung von NSCLC in den letzten AMNOG-Verfahren zu folgen, wird die Zielpopulation in dieser Indikation im Folgenden neu ermittelt (Abbildung 5).

Patienten in der Erstlinienbehandlung (1L)

Schritt 1: Patienten mit Lungenkarzinomen im Jahr 2024

Für 2024 liegen keine Prognosewerte des Robert Koch-Instituts vor, die in Analogie zur Vorgehensweise des G-BA in vorangegangenen Verfahren herangezogen werden können. Daher wurden die Inzidenzen, die das RKI für die Jahre 2013 bis 2020 angibt, mittels der in

Abschnitt 3.2.3 beschriebenen beiden Methoden extrapoliert [21, 59–61, 77]. Daraus ergibt sich für das Jahr 2024 eine Spanne von insgesamt 57.975-58.171 Patienten mit Lungenkarzinomen.

Schritt 2: Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC wird in Analogie zum Vorgehen des G-BA eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % zugrunde gelegt (42.669-48.631 Patienten) [78–80]. Diese geht zurück auf den Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [81].

Schritt 3: Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV

Davon befinden sich gemäß Annahmen des G-BA 46,63 % der Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV [78, 80, 82]. Von den übrigen 53,37 % der Patienten, die sich in Stadium I-III B befinden, progredieren 37,7 % in Stadium IV [22]. Der Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,50 % bis 6,15 % [80, 83]. In der Summe beträgt die Anzahl der Patienten in den Stadien IIIB bis IV 30.403 bis 35.451.

Schritt 4: Patienten mit BRAF-V600-Mutation

Der Anteil der Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumor wird in Analogie zum Vorgehen des G-BA mit 0,59-1,18 % quantifiziert [75]. Dieser Spanne liegt ein Anteil von Patienten mit BRAF-Mutation in Höhe von 1-2 % sowie ein Anteil von Patienten mit BRAF-V600-Mutation an diesen Patienten in Höhe von 58,9 % zugrunde (Mittelwert aus: [10, 26]). Daraus resultieren 179-418 Patienten. Da fast alle Punktmutationen wie oben ausgeführt BRAF-V600E-Mutationen sind, wird diese Spanne nicht weiter um Non-V600E-Mutationen bereinigt.

Schritt 5: Patienten, die für eine systemische Erstlinienbehandlung geeignet sind

Patienten, die für eine Behandlung von Encorafenib/Binimetinib infrage kommen, müssen für eine Erstlinienbehandlung geeignet sein. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib wurde seitens des G-BA eine Spanne in Höhe von 76,9–96,1 % hinsichtlich einer systemischen Erstlinienbehandlung akzeptiert [84]. Dieser Spanne liegen die Daten der internationalen Beobachtungsstudie EPICLIN-Lung aus dem Jahr 2009-2010 (Stadium IV: 76,9 %) sowie die Daten einer GKV-Routinedatenanalyse mit Datenstand 2011-2016 (Stadium IIIB bis IV: 96,1 %) zugrunde [85, 86].

Auf Basis der Spanne ergeben sich 138-402 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und Eignung für eine systemische Erstlinienbehandlung.

Schritt 6: Aufteilung auf die Subpopulationen a und b

Patienten in der Erstlinie müssen in einem letzten Schritt hinsichtlich ihres PD-L1-Status differenziert werden.

Basierend auf früheren Verfahren wird ein Anteil von 25,9 % bis 28,9 % für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % und ein Anteil von 71,1 % bis 74,1 % mit einer PD-L1-Expression < 50 % angegeben [87].

Daraus ergeben sich folgende Patientenzahlen:

- Subpopulation a mit PD-L1-Expression ≥ 50 %: 36-116 Patienten
- Subpopulation b mit PD-L1-Expression < 50 %: 102-286 Patienten

Schritt 7: GKV-Patienten

2023 waren 87,8 % der deutschen Bevölkerung GKV-versichert [88, 89]. Hieraus resultieren 121-353 GKV-Patienten in der Zielpopulation 1L [77].

- Subpopulation a mit PD-L1-Expression ≥ 50 %: 31-102 Patienten
- Subpopulation b mit PD-L1-Expression < 50 %: 90-251 Patienten

Patienten nach Erstlinienbehandlung (2L+)

Schritte 1 bis 5 zur Quantifizierung der Patienten mit Vorbehandlung sind mit den Schritten zur Berechnung der 1L-Population identisch und werden deswegen hier nicht nochmals aufgeführt.

Schritt 6: Patienten ohne Vortherapie mit einem BRAF/MEK-Inhibitor

Eine Folgetherapie mit Encorafenib/Binimetinib kommt zudem nur in Frage, wenn nicht bereits zuvor eine Therapie mit einem BRAF/MEK-Inhibitor stattgefunden hat [90]. Es konnten keine frei zugängigen Daten aus Deutschland oder Europa identifiziert werden, die für die vorliegende Indikation den Anteil der Patienten angeben, der als Erstlinienbehandlung keinen BRAF/MEK-Inhibitor erhält und somit für eine Encorafenib/Binimetinib-Therapie in der zweiten Linie in Frage kommt.

Um die Zielpopulation abzuschätzen, wurde daher eine Spanne gebildet, welche den möglichen Anteil der Patienten abbildet, die nicht bereits in der Erstlinie mit einem BRAF/MEK-Inhibitor behandelt werden.

Der untere Wert für die Spanne wurde auf 0 % festgelegt, d. h. die Annahme getroffen, dass 100 % der Patienten entsprechend den Leitlinienempfehlungen bereits in der 1L einen BRAF/MEK-Inhibitor erhalten.

Der obere Wert wurde der retrospektiven Auswertung einer landesweiten klinisch-genomischen Datenbank in den USA aus den Jahren 2016 bis 2021 entnommen. Von den 3.971 eingeschlossenen Patienten hatten 84 (2 %) eine BRAF-V600E-Mutation. Von diesen erhielten lediglich 23,8 % in der Erstlinienbehandlung Dabrafenib/Trametinib [91]. Hieraus resultieren 0-306 Patienten mit einer anderen Vortherapie als einem BRAF/MEK-Inhibitor.

Schritt 7: Patienten, für die eine Folgetherapie mit Encorafenib/Binimetinib in Frage kommt

Zum Anteil der Patienten, die für eine Folgetherapie mit Encorafenib/Binimetinib in Frage kommen, wurde erneut auf die Annahmen des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib zurückgegriffen. Danach erhalten 38,7 % bis 45,9 % der Patienten eine Zweit-

linienbehandlung [84]. Die Zahlen für den unteren Wert der Spanne basieren auch hier auf der GKV-Routinedatenanalyse von *Hardtstock et al.* und beziehen sich dabei auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die im 36-monatigen Beobachtungszeitraum nach der Erstdiagnose und nach einer systemischen Erstlinienbehandlung eine weitere systemische Therapie erhalten haben (375 von 970) [86]. Für den oberen Anteilswert werden die Daten einer US-amerikanischen Arztbefragung von Kantar Health herangezogen [92]. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 0-141 Patienten.

Schritt 8: GKV-Patienten

2023 waren 87,8 % der deutschen Bevölkerung GKV-versichert [88, 89]. Hieraus resultieren 0-123 GKV-Patienten in der Zielpopulation 2L [77].

Patienten insgesamt

Für die gesamte Zielpopulation resultieren 138-543 Patienten bzw. 121-476 GKV-Patienten (Abbildung 1).

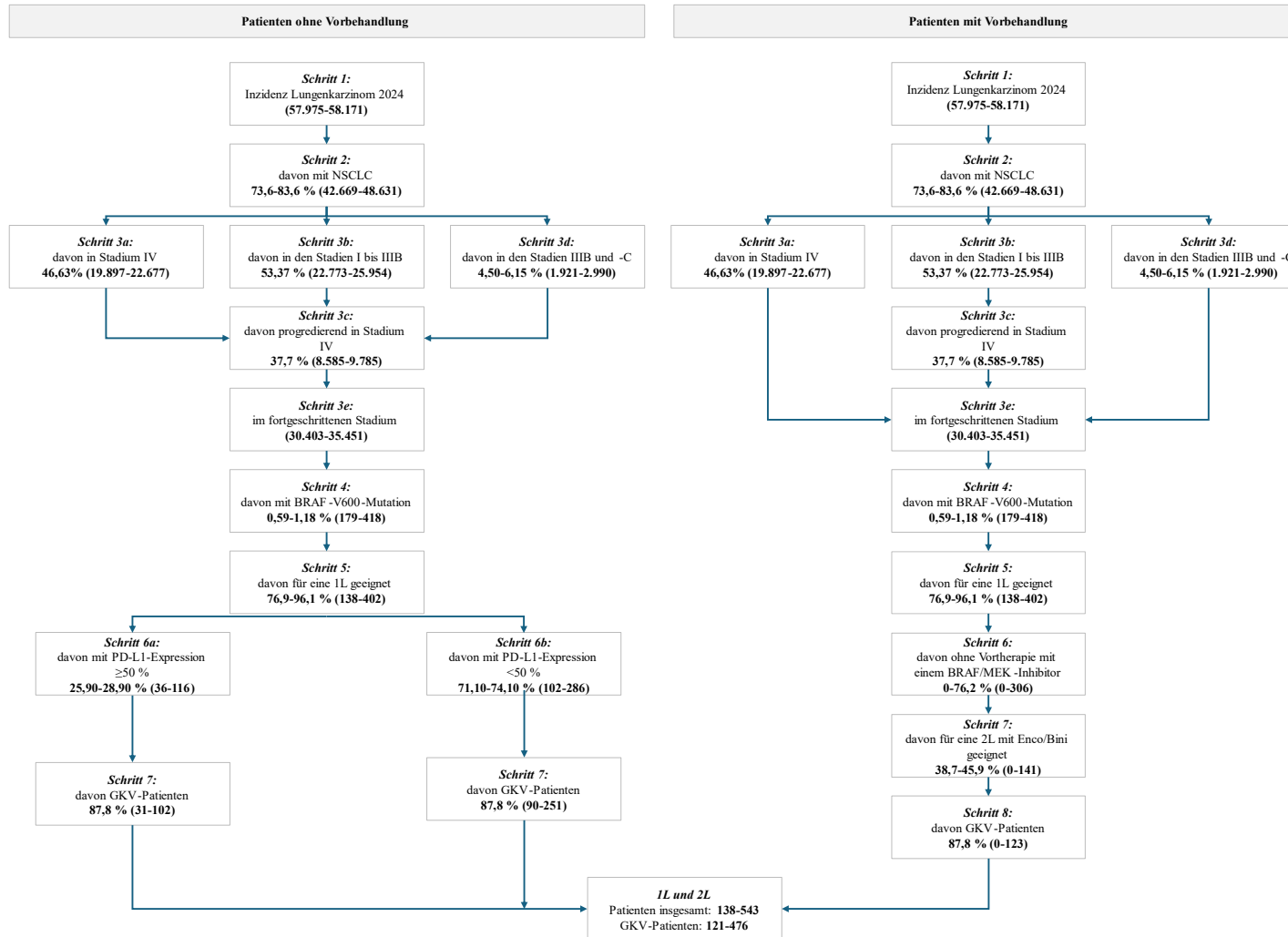


Abbildung 5: Quantifizierung der Zielpopulation [77]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	Nicht quantifizierbar	121-476

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl an Patienten der Teilpopulation C „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation“.

Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs dieser seltenen Patientenpopulation und den nur eingeschränkten Therapieerfolgen unter den aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten ist das beobachtete Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber den Vergleichstherapien als vorteilhaft und klinisch relevant einzustufen. In der Gesamtbetrachtung resultiert aus den klinisch relevanten positiven Effekten und dem Sicherheitsprofil für das gesamte Anwendungsgebiet ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Encorafenib/Binimetinib.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Angaben zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet entstammen den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien sowie aktuellen Publikationen und Fachliteratur. Daten zu Prävalenz und Inzidenz von Lungenkarzinomen in Deutschland sind den RKI-Berichten „Krebs in Deutschland“ und den Statistiken des ZfKD entnommen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden darüber hinaus auch medizinisch-wissenschaftliche Publikationen und die Tragenden Gründe zu früheren Beschlüssen des G-BA in der Indikation „NSCLC“ herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs 2021. 16.12.2022. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Todesfälle - Sterbefälle Sterbeziffern 2021. 21.09.2023. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=49964355&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=8&p_ansnr=84105389&p_version=11&p_dim=D.954&p_dw=14643&p_direction=drill. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
3. 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.
4. Herold G. Lungenkarzinom. In: Herold G, Hrsg. Innere Medizin 2021; 2021. S. 401–407.
 5. Cantley LC, Dalton WS, DuBois RN, Finn OJ, Futreal PA, Golub TR, et al. AACR Cancer Progress Report 2012. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012; 18: S1-100. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2891.
 6. Lipfert FW, Wyzga RE. Longitudinal relationships between lung cancer mortality rates, smoking, and ambient air quality: a comprehensive review and analysis. Crit Rev Toxicol. 2019; 49: 790–818. doi:10.1080/10408444.2019.1700210.
 7. Mittal V, El Rayes T, Narula N, McGraw TE, Altorki NK, Barcellos-Hoff MH. The Microenvironment of Lung Cancer and Therapeutic Implications. Adv Exp Med Biol. 2016; 890: 75–110. doi:10.1007/978-3-319-24932-2_5.
 8. Lee SS, Cheah YK. The Interplay between MicroRNAs and Cellular Components of Tumour Microenvironment (TME) on Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progression. J Immunol Res. 2019; 2019: 3046379. doi:10.1155/2019/3046379.
 9. Neophytou CM, Panagi M, Stylianopoulos T, Papageorgis P. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Cancers (Basel) 2021. doi:10.3390/cancers13092053.
 10. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2013; 19: 4532–40. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0657.
 11. Chen D, Zhang L-Q, Huang J-F, Liu K, Chuai Z-R, Yang Z, et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014; 9: e101354. doi:10.1371/journal.pone.0101354.
 12. Pratilas CA, Hanrahan AJ, Halilovic E, Persaud Y, Soh J, Chitale D, et al. Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer. Cancer Res. 2008; 68: 9375–83. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2223.
 13. Array BioPharma (Pfizer). A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer. Study protocol version 5; 24.09.2021.
 14. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL; 2024. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/L_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 15. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002; 417: 949–54. doi:10.1038/nature00766.
 16. 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.

17. Sforza V, Palumbo G, Cascetta P, Carillio G, Manzo A, Montanino A, et al. BRAF Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2022. doi:10.3390/cancers14194863.
18. Griesinger F, Heigener DF, Tiemann M, Wiewrodt R. Lungenkrebs: Feststellung des Krankheitsstadiums. 04.07.2018. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/definition/krankheitsstadium.html>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
19. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132: 149S-160S. doi:10.1378/chest.07-1358.
20. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e121S-e141S. doi:10.1378/chest.12-2352.
21. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14th ed.; 2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
22. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Bronchialkarzinom nicht-kleinzelliger Lungentumor NSCLC) - Überleben 1998-2020; 2022. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
23. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346: 92–8. doi:10.1056/NEJMoa011954.
24. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2542–50. doi:10.1056/NEJMoa061884.
25. Cui G, Liu D, Li W, Fu X, Liang Y, Li Y, et al. A meta-analysis of the association between BRAF mutation and nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e6552. doi:10.1097/MD.0000000000006552.
26. 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.
27. Chimbangu CT, Xi L, Ya Z, Jiayue Z, Xiao M, Ying W, et al. A literature review of a meta-analysis of BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103: e34654. doi:10.1097/MD.00000000000034654.
28. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34: 339–57. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009.

29. 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.
30. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016; 387: 1415–26. doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
31. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *JCO.* 2000; 18: 2095–103. doi:10.1200/JCO.2000.18.10.2095.
32. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F de, Pawel J von, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *JCO.* 2004; 22: 1589–97. doi:10.1200/JCO.2004.08.163.
33. Brahmer JR, Lee J-S, Ciuleanu T-E, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *JCO.* 2023; 41: 1200–12. doi:10.1200/JCO.22.01503.
34. Castro G de, Kudaba I, Wu Y-L, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *JCO.* 2023; 41: 1986–91. doi:10.1200/JCO.21.02885.
35. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *JCO.* 2023; 41: 1213–27. doi:10.1200/JCO.22.00975.
36. Tabbò F, Pisano C, Mazieres J, Mezquita L, Nadal E, Planchard D, et al. How far we have come targeting BRAF-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev.* 2022; 103: 102335. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102335.
37. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019; 30: 1321–8. doi:10.1093/annonc/mdz167.
38. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S, et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol.* 2020; 15: 628–36. doi:10.1016/j.jtho.2019.12.129.
39. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015; 373: 726–36. doi:10.1056/NEJMoa1502309.

40. Subbiah V, Gervais R, Riely G, Hollebecque A, Blay J-Y, Felip E, et al. Efficacy of Vemurafenib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer With BRAF V600 Mutation: An Open-Label, Single-Arm Cohort of the Histology-Independent VE-BASKET Study. *JCO Precis Oncol* 2019. doi:10.1200/PO.18.00266.
41. Mazieres J, Cropet C, Montané L, Barlesi F, Souquet PJ, Quantin X, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations. *Ann Oncol*. 2020; 31: 289–94. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.022.
42. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 642–50. doi:10.1016/S1470-2045(16)00077-2.
43. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 984–93. doi:10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
44. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1307–16. doi:10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
45. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol*. 2022; 17: 103–15. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.011.
46. Johnson BE, Baik CS, Mazieres J, Groen HJM, Melosky B, Wolf J, et al. Clinical Outcomes With Dabrafenib Plus Trametinib in a Clinical Trial Versus Real-World Standard of Care in Patients With BRAF-Mutated Advanced NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2022; 3: 100324. doi:10.1016/j.jtocrr.2022.100324.
47. European Society for Medical Oncology (ESMO). Management of Advanced and Metastatic Disease (after Positive Findings on Molecular Tests) | ESMO. Juli 2024. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-oncogene-addicted-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/management-of-advanced-and-metastatic-disease/management-of-advanced-and-metastatic-disease-after-positive-findings-on-molecular-tests/braf-v600-mutation>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
48. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard Dabrafenib/Trametinib NSCLC. 17.08.2023. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-131-1>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
49. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards Encorafenib/Binimetinib NSCLC. 20.11.2023. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-405-1>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.

50. Garutti M, Bergnach M, Polesel J, Palmero L, Pizzichetta MA, Puglisi F. BRAF and MEK Inhibitors and Their Toxicities: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2022. doi:10.3390/cancers15010141.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage C34: 1999-2019. 2022. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
52. Luk PP, Yu B, Ng CC, Mercorella B, Selinger C, Lum T, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4: 142–8. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.08.08.
53. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *JCO.* 2011; 29: 2046–51. doi:10.1200/JCO.2010.33.1280.
54. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuier P-P, Girard N, Souquet P-J. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer.* 2016; 91: 23–8. doi:10.1016/j.lungcan.2015.11.006.
55. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, Berry LD, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer.* 2015; 121: 448–56. doi:10.1002/cncr.29042.
56. Zheng G, Tseng L-H, Chen G, Haley L, Illei P, Gocke CD, et al. Clinical detection and categorization of uncommon and concomitant mutations involving BRAF. *BMC Cancer.* 2015; 15: 779. doi:10.1186/s12885-015-1811-y.
57. 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.
58. Statistisches Bundesamt. Weltkrebstag: Zahl der stationären Krebsbehandlungen 2022 auf neuem Tiefstand. 02.02.2024. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2024/02/PD24_N005_231.html. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
59. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12th ed.; 2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
60. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed.; 2017. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
61. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13th ed.; 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.

62. An S-J, Chen Z-H, Su J, Zhang X-C, Zhong W-Z, Yang J-J, et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status. *PLoS One*. 2012; 7: e40109. doi:10.1371/journal.pone.0040109.
63. Bracht JWP, Karachaliou N, Bivona T, Lanman RB, Faull I, Nagy RJ, et al. BRAF Mutations Classes I, II, and III in NSCLC Patients Included in the SLLIP Trial: The Need for a New Pre-Clinical Treatment Rationale. *Cancers (Basel)* 2019. doi:10.3390/cancers11091381.
64. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res*. 2002; 62: 6997–7000.
65. Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, Helland Å. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014; 84: 36–8. doi:10.1016/j.lungcan.2014.01.023.
66. Carcereny Costa E, Estival A, Martinez LV, Gil Moreno MdLLG, Moran T, Gutierrez B, et al. Prevalence of ROS1 translocation, HER2, and BRAF mutations in a cohort of advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients (p) triple negative (TN). *JCO*. 2015; 33: e22139-e22139. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e22139.
67. Ilie M, Long E, Hofman V, Dadone B, Marquette CH, Mouroux J, et al. Diagnostic value of immunohistochemistry for the detection of the BRAFV600E mutation in primary lung adenocarcinoma Caucasian patients. *Ann Oncol*. 2013; 24: 742–8. doi:10.1093/annonc/mds534.
68. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol*. 2014; 25: 138–42. doi:10.1093/annonc/mdt495.
69. Kobayashi M, Sonobe M, Takahashi T, Yoshizawa A, Ishikawa M, Kikuchi R, et al. Clinical significance of BRAF gene mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31: 4619–23.
70. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014; 311: 1998–2006. doi:10.1001/jama.2014.3741.
71. Lee SY, Kim MJ, Jin G, Yoo SS, Park JY, Choi JE, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 1734–40. doi:10.1097/JTO.0b013e3181f0beca.
72. Owsley J, Stein MK, Porter J, In GK, Salem M, O'Day S, et al. Prevalence of class I-III BRAF mutations among 114,662 cancer patients in a large genomic database. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021; 246: 31–9. doi:10.1177/1535370220959657.
73. Sasaki H, Shitara M, Yokota, Keisuke, Okuda, Kasuhiro, HIKOSAKA YU, Moriyama S, Yano, Motoki, Fujii, Yoshitaka. Braf and erbB2 mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. *Exp Ther Med*. 2012; 3: 771–5. doi:10.3892/etm.2012.500.
74. Schmid K, Oehl N, Wrba F, Pirker R, Pirker C, Filipits M. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 4554–60. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0089.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 19.10.2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3094/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_BAnz.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 19.10.2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3095/2017-10-19_AM-RL-XII_Trametinib_D-284_BAnz.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
77. Pierre Fabre Pharma GmbH. Epidemiologische Zahlen und Ermittlung der Zielpopulation: Encorafenib/Dabrafenib in der Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation; 2024.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie); 05.10.2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9824/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_TrG.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)); 02.02.2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie); 19.10.2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9885/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-935_TrG.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). GA17-02 - Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation - Arbeitspapier - Version 1.0; 29.07.2019.

- https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A23-29 und A23 31 - Tremelimumab und Durvalumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 29.07.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6485/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-921.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A23-37 - Cemiplimab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 28.07.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6619/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-935.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie); 02.09.2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
85. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 447–61. doi:10.1185/03007995.2013.860372.
86. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, Griesinger F. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer.* 2020; 20: 260. doi:10.1186/s12885-020-06738-z.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie); 15.12.2022. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
88. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht; Stand 21.12.2023. 2023. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023.html?view=main[Print]). Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
89. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Monatswerte Januar-November 2023): Ergebnisse der GKV-Statistik KM1. 2024.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-198; Encorafenib zur Behandlung von NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation (Zweitlinientherapie); 20.11.2023.

91. Garassino MC, Oskar S, Arunachalam A, Zu K, Kao Y-H, Chen C, et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes of First-Line Immunotherapy Among Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC Harboring BRAF, MET, or HER2 Alterations. *JTO Clin Res Rep.* 2023; 4: 100568. doi:10.1016/j.jtocrr.2023.100568.
92. Robinson D, Hawthorne S, Zhao L, Hanson M, Kanas G, Davis C, Clark O. Treatment patterns in non-small-cell lung cancer in USA: results of the CancerMPact Survey 2018. *Future Oncol.* 2020; 16: 255–62. doi:10.2217/fon-2019-0812.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Encorafenib in Kombination mit Binimetinib				
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	kontinuierlich, 1x täglich (450 mg)	365	1
Binimetinib		kontinuierlich, 2x täglich (45 mg)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erstlinienbehandlung^a				
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib				
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	kontinuierlich, 2x täglich (150 mg)	365	1
Trametinib		kontinuierlich, 1x täglich (2 mg)	365	1
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	1x pro 21-Tage-Zyklus (200 mg)	17,4	1
		1x pro 42-Tage-Zyklus (400 mg)	8,7	1
Atezolizumab als Monotherapie				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	1x pro 14-Tage-Zyklus (840 mg)	26,1	1
		1x pro 21-Tage-Zyklus (1.200 mg)	17,4	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	oder PD-L1-Expression $\geq 10\%$ und $< 50\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen	1x pro 28-Tage-Zyklus (1.680 mg)	13,0	1
<i>Cemiplimab als Monotherapie</i>				
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	1x pro 21-Tage-Zyklus (350 mg)	17,4	1
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 21-Tage-Zyklus (360 mg)	17,4	1
Ipilimumab		1x pro 42-Tage-Zyklus (1 mg/kg = 77,7 mg)	8,7	1
Carboplatin		1x pro 21-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF = 955 mg)	2	1
Cisplatin		1x pro 21-Tage-Zyklus (75 mg/m ² KOF = 143,3 mg)	2	1
Paclitaxel		1x pro 21-Tage-Zyklus (175 mg/m ² KOF = 334,3 mg)	2	1
Pemetrexed		1x pro 21-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF = 955 mg)	2	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L	1x pro 21-Tage-Zyklus (200 mg)	17,4	1
		1x pro 42-Tage-Zyklus (400 mg)	8,7	1
Pemetrexed	ECOG-PS 0-1	1x pro 21-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	17,4	1
Carboplatin		1x pro 21-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	17,4	1
Cisplatin		1x pro 21-Tage-Zyklus (75 mg/m ² KOF =143,3 mg)	17,4	1
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 14-Tage-Zyklus (840 mg)	4,0-6,0	1
		1x pro 21-Tage-Zyklus (1.200 mg)	4,0-6,0	1
		1x pro 28-Tage-Zyklus (1.680 mg)	4,0-6,0	1
Bevacizumab		1x pro 21-Tage-Zyklus (7,5 mg/kg =582,5 mg)	4,0-6,0	1
		1x pro 21-Tage-Zyklus (15 mg/kg =1.165,5 mg)	4,0-6,0	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Paclitaxel		1x pro 21-Tage-Zyklus (175 mg/m ² KOF =334,3 mg)	4,0-6,0	1
Carboplatin		1x pro 21-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	4,0-6,0	1
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 14-Tage-Zyklus (840 mg)	20,1-22,1	1
		1x pro 21-Tage-Zyklus (1.200 mg)	11,4-13,4	1
		1x pro 28-Tage-Zyklus (1.680 mg)	7,0-9,0	1
Bevacizumab		1x pro 21-Tage-Zyklus (7,5 mg/kg =582,5 mg)	11,4-13,4	1
		1x pro 21-Tage-Zyklus (15 mg/kg =1.165,5 mg)	11,4-13,4	1
<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 14-Tage-Zyklus (840 mg)	4,0-6,0	1
		1x pro 21-Tage-Zyklus (1.200 mg)	4,0-6,0	1
		1x pro 28-Tage-Zyklus (1.680 mg)	4,0-6,0	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
nab-Paclitaxel		3x pro 21-Tage-Zyklus (100 mg/m ² KOF =191 mg)	4,0-6,0	3
Carboplatin		1x pro 21-Tage-Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	4,0-6,0	1
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 14-Tage-Zyklus (840 mg)	20,1-22,1	1
		1x pro 21-Tage-Zyklus (1.200 mg)	11,4-13,4	1
		1x pro 28-Tage-Zyklus (1.680 mg)	7,0-9,0	1
<i>Nach Erstlinienbehandlung</i>				
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>				
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	kontinuierlich, 2x täglich (150 mg)	365	1
Trametinib		kontinuierlich, 1x täglich (2 mg)	365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>1L: Erstlinienbehandlung; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: programmed cell death protein ligand-1</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-7 listet die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Encorafenib in Kombination mit Binimetinib sowie der ZVT auf. Die Angaben hierzu wurden den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe, für Carboplatin der Anlage VI zum Abschnitt K der

Arzneimittel-Richtlinie und der deutschen S3-Leitlinie für das Lungenkarzinom, entnommen [1–13].

Die hier vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinienbehandlung (1L) sowie nach Erstlinienbehandlung (2L+).

Im Rahmen der ZVT-Bestimmung differenzierte der G-BA Patienten in der 1L weiter nach Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ (Abschnitt 3.1) [14].

Aufgrund der teilweisen Überlappung der ZVT für die 1L und 2L+ sowie zwischen den unterschiedlichen PD-L1-Expressionen werden die Therapieoptionen im Folgenden nur einfach angeführt.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib

Encorafenib wird kontinuierlich einmal täglich und Binimetinib kontinuierlich zweimal täglich eingenommen. In beiden Fachinformationen wird empfohlen, die Behandlung so lange weiterzuführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten. Eine maximale Therapiedauer bei Encorafenib/Binimetinib ist jeweils nicht angegeben [4, 13]. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Behandlungsmodi der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Dabrafenib wird in Kombination mit Trametinib angewendet. Dabrafenib wird kontinuierlich zweimal täglich und Trametinib kontinuierlich einmal täglich eingenommen. In beiden Fachinformationen wird empfohlen, die Behandlung so lange weiterzuführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten. Eine maximale Therapiedauer ist jeweils nicht angegeben [11, 15]. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Pembrolizumab als Monotherapie

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 8 ml oder 16 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Behandlung sollte bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung

oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen [9]. Daher werden 17,4 Behandlungszyklen bzw. 8,7 Behandlungszyklen pro Jahr zugrunde gelegt.

Atezolizumab als Monotherapie

Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab beträgt die empfohlene Dosis in der Monotherapie oder Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 840 mg alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen oder 1.680 mg alle 4 Wochen. Die Wirkstoffmenge von 840 mg bzw. 1.200 mg befindet sich in 14 ml bzw. 20 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Behandlung sollte erfolgen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt [1]. Daher werden 26,1 Behandlungszyklen, 17,4 Behandlungszyklen bzw. 13,0 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Cemiplimab als Monotherapie

Der Behandlungsmodus von Cemiplimab als Monotherapie sieht vor, dass 350 mg alle 3 Wochen über 30 Minuten intravenös verabreicht werden, was 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr entspricht [16].

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Nivolumab

Gemäß der Fachinformation von Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis in der Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 360 mg alle 3 Wochen, und es wird intravenös über 30 Minuten verabreicht. Die Behandlung mit Nivolumab sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden [7]. Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Ipilimumab

Gemäß der Fachinformation von Ipilimumab beträgt die empfohlene Dosis in der Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 1 mg/kg Körpergewicht alle 6 Wochen, und es wird intravenös über 30 Minuten verabreicht. Die Behandlung mit Ipilimumab sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden [5]. Daher werden 8,7 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Carboplatin

Für den Off-Label-Einsatz von Carboplatin als Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen NSCLC werden in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Zyklusdauer von 3-4 Wochen und eine Dosierung bis 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) bzw. *area under the curve* (AUC) 6,0 mg/ml x min angegeben [17].

Für die Berechnung im Dossier wird analog zum Vorgehen des G-BA eine Zyklusdauer von 3 Wochen herangezogen [8, 18]. Die S3-Leitlinie empfiehlt zwei Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie [12].

Cisplatin

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m² KOF alle 3 Wochen, und es wird etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht [19].

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF alle 3 Wochen, und es wird nach Paclitaxel intravenös über 6-8 Stunden verabreicht [8]. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird es in den Berechnungen nicht weiter ausgeführt [18].

Die S3-Leitlinie empfiehlt zwei Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie [12].

Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen, und es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht [8]. Die S3-Leitlinie empfiehlt zwei Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie [12].

Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen, und es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht [10].

Die S3-Leitlinie empfiehlt zwei Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie [12].

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Pembrolizumab

Dem Vorgehen des Herstellers in den Nutzenbewertungsdossiers zu Pembrolizumab sowie dem Vorgehen des G-BA in vorangegangenen Beschlüssen folgend, wird auch in diesem Dossier für Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC eine kontinuierliche Therapie zugrunde gelegt. Daraus resultieren für die Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr und für die Dosierung von 400 mg alle 6 Wochen 8,7 Behandlungszyklen [18].

Pemetrexed, Carboplatin, Cisplatin

Pemetrexed und Carboplatin bzw. Pemetrexed und Cisplatin werden jeweils alle 3 Wochen und damit 17,4 mal pro Jahr verabreicht.

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)***Atezolizumab***

Der Behandlungsmodus von Atezolizumab als Kombinationstherapie entspricht demjenigen für die Atezolizumab-Monotherapie: 840 mg alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen bzw. 1.680 mg alle 4 Wochen mit 26,1 Behandlungszyklen, 17,4 Behandlungszyklen bzw. 13,0 Behandlungszyklen pro Jahr [1].

Diese werden in den Kostenberechnungen aufgeteilt in eine Induktionsphase von 4-6 Wochen und eine Erhaltungstherapie über den verbleibenden angenommenen Jahreszeitraum, was in Abhängigkeit vom gewählten Dosierungsregime 20,1-22,1 Behandlungszyklen, 11,4-13,4 Behandlungszyklen oder 7,0-9,0 Behandlungszyklen entspricht.

Bevacizumab

Gemäß der Fachinformation von Bevacizumab beträgt die empfohlene Dosis von Bevacizumab 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen. Die initiale Dosis sollte über 90 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Wird diese gut vertragen, wird die zweite Infusion über 60 Minuten, und bei guter Verträglichkeit die Weiteren über 30 Minuten verabreicht. Die Fortführung der Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen empfohlen [2]. Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Paclitaxel und Carboplatin

Die Behandlungsmodi von Paclitaxel und Carboplatin sind wie oben bereits angeführt 175 mg/m² KOF Paclitaxel und 500 mg/m² KOF Carboplatin – jeweils intravenös alle 3 Wochen [8, 17].

Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin für jeweils 4-6 Behandlungszyklen [1].

Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)***Atezolizumab***

Der Behandlungsmodus von Atezolizumab als Kombinationstherapie entspricht demjenigen für die Atezolizumab-Monotherapie: 840 mg alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen bzw. 1.680 mg alle 4 Wochen mit 26,1 Behandlungszyklen, 17,4 Behandlungszyklen bzw. 13,0 Behandlungszyklen pro Jahr [1].

Diese werden in den Kostenberechnungen aufgeteilt in eine Induktionsphase von 4-6 Wochen und eine Erhaltungstherapie über den verbleibenden angenommenen Jahreszeitraum, was in Abhängigkeit vom gewählten Dosierungsregime 20,1-22,1 Behandlungszyklen, 11,4-13,4 Behandlungszyklen oder 7-9 Behandlungszyklen entspricht.

Nab-Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus, und es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten während der Induktionsphase (4-6 Behandlungszyklen) verabreicht [6].

Carboplatin

Carboplatin wird wie oben bereits angeführt alle 3 Wochen in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF während der Induktionsphase intravenös verabreicht [17]. In Abhängigkeit von der Dauer der Induktionsphase entspricht dies 4-6 Behandlungszyklen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib</i>			
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	kontinuierlich, 1x täglich (450 mg)	365
Binimetinib		kontinuierlich, 2x täglich (45 mg)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Erstlinienbehandlung^a</i>			
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>			
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	kontinuierlich, 2x täglich (150 mg)	365
Trametinib		kontinuierlich, 1x täglich (2 mg)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 %	1x pro 21-Tage- Zyklus (200 mg)	17,4
		1x pro 42-Tage- Zyklus (400 mg)	8,7
<i>Atezolizumab als Monotherapie</i>			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 % oder PD-L1-Expression ≥10 % und <50 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen	1x pro 14-Tage- Zyklus (840 mg)	26,1
		1x pro 21-Tage- Zyklus (1.200 mg)	17,4
		1x pro 28-Tage- Zyklus (1.680 mg)	13,0
<i>Cemiplimab als Monotherapie</i>			
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 %	1x pro 21-Tage- Zyklus (350 mg)	17,4
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 21-Tage- Zyklus (360 mg)	17,4
Ipilimumab		1x pro 42-Tage- Zyklus (1 mg/kg =77,7 mg)	8,7

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin		1x pro 21-Tage- Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	2
Cisplatin		1x pro 21-Tage- Zyklus (75 mg/m ² KOF =143,3 mg)	2
Paclitaxel		1x pro 21-Tage- Zyklus (175 mg/m ² KOF =334,3 mg)	2
Pemetrexed		1x pro 21-Tage- Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	2
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 21-Tage- Zyklus (200 mg)	17,4
		1x pro 42-Tage- Zyklus (400 mg)	8,7
Pemetrexed		1x pro 21-Tage- Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	17,4
Carboplatin		1x pro 21-Tage- Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	17,4
Cisplatin		1x pro 21-Tage- Zyklus (75 mg/m ² KOF =143,3 mg)	17,4
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
<i>Induktionstherapie</i>			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer	1x pro 14-Tage- Zyklus (840 mg)	4,0-6,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Bevacizumab	BRAF-V600E- Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 21-Tage- Zyklus (1.200 mg)	4,0-6,0
		1x pro 28-Tage- Zyklus (1.680 mg)	4,0-6,0
		1 x pro 21-Tage- Zyklus (7,5 mg/kg =582,5 mg)	4,0-6,0
		1 x pro 21-Tage- Zyklus (15 mg/kg KOF =1.165,5 mg)	4,0-6,0
		1 x pro 21-Tage- Zyklus (175 mg/m ² KOF =334,3 mg)	4,0-6,0
		1x pro 21-Tage- Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	4,0-6,0
Paclitaxel			
Carboplatin			
<i>Erhaltungstherapie</i>			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 14-Tage- Zyklus (840 mg)	20,1-22,1
		1x pro 21-Tage- Zyklus (1.200 mg)	11,4-13,4
		1x pro 28-Tage- Zyklus (1.680 mg)	7,0-9,0
Bevacizumab		1 x pro 21-Tage- Zyklus (7,5 mg/kg KOF =582,5 mg)	11,4-13,4
		1 x pro 21-Tage- Zyklus (15 mg/kg KOF =1.165,5 mg)	11,4-13,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
<i>Induktionstherapie</i>			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 14-Tage- Zyklus (840 mg)	4,0-6,0
		1x pro 21-Tage- Zyklus (1.200 mg)	4,0-6,0
		1x pro 28-Tage- Zyklus (1.680 mg)	4,0-6,0
nab-Paclitaxel		3 x pro 21-Tage- Zyklus (100 mg/m ² KOF =190 mg)	12,0-18,0
Carboplatin		1x pro 21-Tage- Zyklus (500 mg/m ² KOF =955 mg)	4,0-6,0
<i>Erhaltungstherapie</i>			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation 1L ECOG-PS 0-1	1x pro 14-Tage- Zyklus (840 mg)	20,1-22,1
		1x pro 21-Tage- Zyklus (1.200 mg)	11,4-13,4
		1x pro 28-Tage- Zyklus (1.680 mg)	7,0-9,0
<i>Nach Erstlinienbehandlung</i>			
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>			
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E- Mutation	kontinuierlich, 2x täglich (150 mg)	365
Trametinib		kontinuierlich, 1x täglich (2 mg)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
a: Aufgrund der teilweisen Überlappung der ZVT für die zwei Subpopulationen nach PD-L1-Status wird keine Unterteilung der Darstellung für die 1L durchgeführt.			
1L: Erstlinienbehandlung; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib</i>				
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	365	450 mg; 1x täglich 450 mg (6 Kapseln à 75 mg)	164.250 mg (\cong 2.190 Hartkapseln à 75 mg)
Binimetinib		365	90 mg; 2x täglich 45 mg (6 Tabletten à 15 mg)	32.850 mg (\cong 2.190 Filmtabletten à 15 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erstlinienbehandlung				
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>				
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	365	300 mg; 2x täglich 150 mg (4 Kapseln à 75 mg)	109.500 mg (\cong 1.460 Hartkapseln à 75 mg)
Trametinib		365	2 mg; 1x täglich 2 mg (1 Tablette à 2 mg)	730 mg (\cong 365 Filmtabletten à 2 mg)
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	17,4	200 mg (2 ILK à 100 mg)	3.480 mg (\cong 34,8 ILK à 100 mg)
		8,7	400 mg (4 ILK à 100 mg)	3.480 mg (\cong 34,8 ILK à 100 mg)
	1L PD-L1-Expression \geq 50 %			
<i>Atezolizumab als Monotherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer	26,1	840 mg (1 ILK à 840 mg)	21.924 mg (\cong 26,1 ILK à 840 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 %	17,4	1.200 mg (1 ILK à 1.200 mg)	20.880 mg (≅ 17,4 ILK à 1.200 mg)
	oder PD-L1-Expression ≥10 % und <50 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen	13,0	1.680 mg (2 ILK à 840 mg)	21.840 mg (≅ 26,0 ILK à 840 mg)
<i>Cemiplimab als Monotherapie</i>				
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 %	17,4	350 mg (1 ILK à 350 mg)	6.090 mg (≅ 17,4 ILK à 350 mg)
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	17,4	360 mg (3 ILK à 120 mg)	6.264 mg (≅ 52,2 ILK à 120 mg)
Ipilimumab		8,7	77,7 mg (2 ILK à 50 mg)	870 mg (≅ 17,4 ILK à 50 mg)
Carboplatin		2	955 mg (1 ILK à 450 mg + 1 ILK à 600 mg)	2.100 mg (≅ 2 ILK à 450 mg + 2 ILK à 600 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin		2	143,3 mg (1 ILK à 50 mg + 1 ILK à 100 mg)	300 mg (\cong 2 ILK à 50 mg + 2 ILK à 100 mg)
Paclitaxel		2	334,3 mg (2 ILK à 100 mg + 1 ILK à 150 mg)	700 mg (\cong 4 ILK à 100 mg + 2 ILK à 150 mg)
Pemetrexed		2	955 mg (2 ILK à 500 mg)	2.000 mg (\cong 4 ILK à 500 mg)
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	17,4	200 mg (2 ILK à 100 mg)	3.480 mg (\cong 34,8 ILK à 100 mg)
		8,7	400 mg (4 ILK à 100 mg)	3.480 mg (\cong 34,8 ILK à 100 mg)
Pemetrexed		17,4	955 mg (2 ILK à 500 mg)	17.400 mg (\cong 34,8 ILK à 500 mg)
Carboplatin		17,4	955 mg (1 ILK à 450 mg + 1 ILK à 600 mg)	18.270 mg (\cong 17,4 ILK à 450 mg + 17,4 ILK à 600 mg)
Cisplatin		17,4	143,3 mg (1 ILK à 50 mg + 1 ILK à 100 mg)	2.610 mg (\cong 17,4 ILK à 50 mg + 17,4 ILK à 100 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	4,0-6,0	840 mg (1 ILK à 840 mg)	3.360-5.040 mg (\cong 4,0 ILK à 840 mg - 6,0 ILK à 840 mg)
		4,0-6,0	1.200 mg (1 ILK à 1.200 mg)	4.800-7.200 mg (\cong 4,0 ILK à 1.200 mg - 6,0 ILK à 1.200 mg)
		4,0-6,0	1.680 mg (2 ILK à 840 mg)	6.720- 10.080 mg (\cong 8,0 ILK à 840 mg - 12,0 ILK à 840 mg)
Bevacizumab		4,0-6,0	582,5 mg (1 ILK à 400 mg + 2 ILK à 100 mg)	2.400-3.600 mg (\cong 4,0 ILK à 400 mg + 8,0 ILK à 100 mg - 6,0 ILK à 400 mg + 12,0 ILK à 100 mg)
		4,0-6,0	1.165,5 mg (3 ILK à 400 mg)	4.800-7.200 mg (\cong 12,0 ILK à 400 mg - 18,0 ILK à 400 mg)
Paclitaxel		4,0-6,0	334,3 mg (2 ILK à 100 mg + 1 ILK à 150 mg)	1.400-2.100 mg (\cong 8,0 ILK à 100 mg + 4,0 ILK à 150 mg - 12,0 ILK à 100 mg + 6,0 ILK à 150 mg)
Carboplatin		4,0-6,0	955 mg (1 ILK à 450 mg + 1 ILK à 600 mg)	4.200-6.300 mg (\cong 4,0 ILK à 450 mg + 4,0 ILK à 600 mg - 6,0 ILK à 450 mg + 6,0 ILK à 600 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	20,1-22,1	840 mg (1 ILK à 840 mg)	16.884-18.564 mg (\cong 20,1 ILK à 840 mg - 22,1 ILK à 840 mg)
		11,4-13,4	1.200 mg (1 ILK à 1.200 mg)	13.680-16.080 mg (\cong 11,4 ILK à 1.200 mg - 13,4 ILK à 1.200 mg)
		7,0-9,0	1.680 mg (2 ILK à 840 mg)	11.760-15.120 mg (\cong 14,0 ILK à 840 mg - 18,0 ILK à 840 mg)
Bevacizumab		11,4-13,4	582,5 mg (1 ILK à 400 mg + 2 ILK à 100 mg)	6.840-8.040 mg (\cong 11,4 ILK à 400 mg + 22,8 ILK à 100 mg - 13,4 ILK à 400 mg + 26,8 ILK à 100 mg)
		11,4-13,4	1.165,5 mg (3 ILK à 400 mg)	13.680-16.080 mg (\cong 34,2 ILK à 400 mg - 40,2 ILK à 400 mg)
<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	4,0-6,0	840 mg (1 ILK à 840 mg)	3.360-5.040 mg (\cong 4,0 ILK à 840 mg - 6,0 ILK à 840 mg)
		4,0-6,0	1.200 mg (1 ILK à 1.200 mg)	4.800-7.200 mg (\cong 4,0 ILK à 1.200 mg - 6,0 ILK à 1.200 mg)
		4,0-6,0	1.680 mg (2 ILK à 840 mg)	6.720-10.080 mg (\cong 8,0 ILK à 840 mg - 12,0 ILK à 840 mg)
nab-Paclitaxel		4,0-6,0	191 mg (2 ILK à 100 mg)	2.400-3.600 mg (\cong 24,0 ILK à 100 mg - 36,0 ILK à 100 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin		4,0-6,0	955 mg (1 ILK à 450 mg + 1 ILK à 600 mg)	4.200-6.300 mg (\cong 4,0 ILK à 450 mg + 4,0 ILK à 600 mg - 6,0 ILK à 450 mg + 6,0 ILK à 600 mg)
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	20,1-22,1	840 mg (1 ILK à 840 mg)	16.884-18.564 mg (\cong 20,1 ILK à 840 mg - 22,1 ILK à 840 mg)
		11,4-13,4	1.200 mg (1 ILK à 1.200 mg)	13.680-16.080 mg (\cong 11,4 ILK à 1.200 mg - 13,4 ILK à 1.200 mg)
		7,0-9,0	1.680 mg (2 ILK à 840 mg)	11.760-15.120 mg (\cong 14,0 ILK à 840 mg - 18,0 ILK à 840 mg)
<i>Nach Erstlinienbehandlung</i>				
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>				
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	365	300 mg; 2x täglich 150 mg (4 Kapseln à 75 mg)	109.500 mg (\cong 1.460 Hartkapseln à 75 mg)
Trametinib		365	2 mg; 1x täglich 2 mg (1 Tablette à 2 mg)	730 mg (\cong 365 Filmtabletten à 2 mg)
1L: Erstlinienbehandlung; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; ILK: Infusionslösungskonzentrat; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-9 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den Angaben in den Fachinformationen bzw. der S3-Leitlinie [1–13].

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Arzneimittel und die Packungsgrößen wurden der LAUER-TAXE® (Stand: 01.07.2024) entnommen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zur Berechnung des Verbrauchs auf Basis der KOF der Patienten wurde die Formel von *Du Bois und Du Bois* angewendet ($\text{Körpergewicht [in kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [in cm]}^{0,725} \times 0,007184$) [20]. Gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „*Mikrozensus 2021-Körpermaße der Bevölkerung*“ hat ein Standardpatient ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg bei einer Körpergröße von 1,725 m [21]. Dies führt zu einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² (auf zwei Nachkommastellen gerundet). Sofern sich der Verbrauch eines Wirkstoffes anhand des Körpergewichtes errechnet, wurde dementsprechend das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg angesetzt.

Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib

Encorafenib und Binimetinib werden peroral eingenommen.

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt einmal täglich 450 mg (6 Hartkapseln à 75 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 164.250 mg pro Patient [4].

Die empfohlene Dosis von Binimetinib beträgt zweimal täglich 45 mg (6 Tabletten à 75 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 32.850 mg pro Patient [13].

Jahresverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Dabrafenib und Binimetinib werden ebenfalls peroral eingenommen.

Die empfohlene Dosis von Dabrafenib beträgt zweimal täglich 150 mg (4 Hartkapseln à 75 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 109.500 mg pro Patient [15].

Die empfohlene Dosis von Binimetinib beträgt einmal täglich 2 mg (1 Tablette à 2 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 mg pro Patient [11].

Pembrolizumab als Monotherapie

Pembrolizumab als Monotherapie wird in einer fixen Dosis von 200 mg alle 3 Wochen oder von 400 mg alle 6 Wochen intravenös verabreicht [9]. Hieraus ergeben sich 17,4 Behandlungstage (200 mg) bzw. 8,7 Behandlungstage (400 mg) pro Jahr und unter beiden Regimen ein Jahresverbrauch von 3.480 mg.

Atezolizumab als Monotherapie

Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab beträgt die empfohlene Dosis in der Monotherapie oder Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 840 mg alle 2 Wochen (jeweils 1 ILK à 840 mg), 1.200 mg alle 3 Wochen (jeweils 1 ILK à 1.200 mg) oder 1.680 mg alle 4 Wochen (jeweils 2 ILK à 840 mg) [1]. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch pro Patient von 21.924 mg (26,1 Behandlungszyklen), 20.880 mg (17,4 Behandlungszyklen) bzw. 21.840 mg (13,0 Behandlungszyklen).

Cemiplimab als Monotherapie

Der Behandlungsmodus von Cemiplimab sieht eine Verabreichung von 350 mg alle 3 Wochen vor, was 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr und einem Jahresverbrauch von 6.090 mg entspricht [16].

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)***Nivolumab***

Gemäß der Fachinformation von Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis in der Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 360 mg alle 3 Wochen und damit 17,4 Behandlungszyklen bzw. 6.264 mg pro Jahr [7].

Ipilimumab

Gemäß der Fachinformation von Ipilimumab beträgt die empfohlene Dosis in der Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 1 mg/kg Körpergewicht alle 6 Wochen und damit 8,7 Behandlungszyklen pro Jahr [5]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg entspricht dies 77,7 mg pro Gabe, wofür pro Gabe 2 Infusionslösungskonzentrate (ILK) à 50 mg benötigt werden. Dies resultiert in einen Jahresverbrauch von 870 mg pro Patient.

Carboplatin

Für den Off-Label-Einsatz von Carboplatin als Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen NSCLC werden in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Zyklusdauer von 3-4 Wochen und eine Dosierung bis 500 mg/m² KOF bzw. AUC 6,0 mg/ml x min angegeben [17].

Für die Berechnung im Dossier wird analog zum Vorgehen des G-BA eine Zyklusdauer von 3 Wochen herangezogen [18].

Unter Annahme einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m² resultiert dies in 955 mg Carboplatin pro Gabe, für die 1 ILK à 450 mg und 1 ILK à 600 mg benötigt werden. Die beiden Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 2.100 mg.

Cisplatin

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m² KOF alle 3 Wochen (143,3 mg), wozu 1 ILK à 50 mg und 1 ILK à 100 mg benötigt werden [10]. Die beiden Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 300 mg.

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF alle 3 Wochen (152,8 mg) [8]. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird es in den Berechnungen nicht weiter ausgeführt [18].

Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen (334,3 mg), wozu 2 ILK à 100 mg und 1 ILK à 150 mg benötigt werden [8]. Die beiden Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 700 mg.

Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen (955 mg), wozu 2 ILK à 500 mg benötigt werden [10]. Die beiden Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 2.000 mg.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Pembrolizumab

Dem Vorgehen des G-BA in vorangegangenen Beschlüssen folgend, wird auch in diesem Dossier für Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC eine kontinuierliche Therapie zugrunde gelegt [18]. Daraus resultieren für die Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr und für die Dosierung von 400 mg alle 6 Wochen 8,7 Behandlungszyklen [18]. Für die Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen werden 2 ILK à 100 mg benötigt. Der Jahresverbrauch liegt für die 17,4 Zyklen bei 3.480 mg. Für die Dosierung von 400 mg alle 6 Wochen werden 4 ILK à 100 mg benötigt. Der Jahresverbrauch liegt für die 8,7 Zyklen ebenfalls bei 3.480 mg.

Pemetrexed

Pemetrexed und Cisplatin bzw. Pemetrexed und Carboplatin werden jeweils alle 3 Wochen und damit 17,4 mal pro Jahr verabreicht [12].

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen (955 mg), wozu 2 ILK à 500 mg benötigt werden [10]. 17,4 Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 17.400 mg.

Carboplatin

Unter Annahme einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m² resultiert eine Dosierung bis 500 mg/m² KOF in 955 mg Carboplatin pro Gabe, für die 1 ILK à 450 mg und 1 ILK à 600 mg benötigt werden [17]. 17,4 Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 18.270 mg.

Cisplatin

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m² KOF alle 3 Wochen (143,3 mg) [10], wozu 1 ILK à 50 mg und 1 ILK à 100 mg benötigt werden. 17,4 Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 2.610 mg.

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Atezolizumab

Atezolizumab wird während einer Induktionsphase von 4-6 Wochen und in der Erhaltungstherapie über den verbleibenden angenommenen Jahreszeitraum verabreicht, was in Abhängigkeit vom gewählten Dosierungsregime 20,1-22,1 Behandlungszyklen, 11,4-13,4 Behandlungszyklen oder 7-9 Behandlungszyklen entspricht.

In Abhängigkeit vom gewählten Regime ergeben sich für die Induktionstherapie Jahresverbräuche von 3.360-5.040 mg, 4.800-7.200 mg bzw. 6.720-10.080 mg und für die Erhaltungstherapie Jahresverbräuche von 16.884-18.564 mg, 13.680-16.080 mg bzw. 11.760-15.120 mg (Tabelle 3-9).

Bevacizumab

Gemäß der Fachinformation von Bevacizumab beträgt die empfohlene Dosis 7,5 mg/kg (582,5 mg; 1 ILK à 400 mg und 2 ILK à 100 mg) oder 15 mg/kg Körpergewicht (1.165,5 mg; 3 ILK à 400 mg) einmal alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen in der Induktionsphase und 11,4-13,4 Zyklen als Erhaltungstherapie [2].

In Abhängigkeit vom gewählten Regime ergeben sich für die Induktionstherapie Jahresverbräuche von 2.400-3.600 mg bzw. 4.800-7.200 mg und für die Erhaltungstherapie Jahresverbräuche von 6.840-8.040 mg bzw. 13.680-16.080 mg (Tabelle 3-9).

Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin für jeweils 4-6 Behandlungszyklen [1].

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen (334,3 mg), wozu 2 ILK à 100 mg und 1 ILK à 150 mg benötigt werden [8]. 4-6 Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 1.400-2.100 mg.

Carboplatin

Unter Annahme einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m² resultiert eine Dosierung bis 500 mg/m² KOF in 955 mg Carboplatin pro Gabe, für die 1 ILK à 450 mg und 1 ILK à 600 mg benötigt werden [17]. 4-6 Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 4.200-6.300 mg.

Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

Atezolizumab

Atezolizumab wird während einer Induktionsphase von 4-6 Wochen und in der Erhaltungstherapie über den verbleibenden angenommenen Jahreszeitraum verabreicht, was in Abhängigkeit vom gewählten Dosierungsregime 20,1-22,1 Behandlungszyklen, 11,4-13,4 Behandlungszyklen oder 7-9 Behandlungszyklen entspricht.

In Abhängigkeit vom gewählten Regime ergeben sich für die Induktionstherapie Jahresverbräuche von 3.360-5.040 mg, 4.800-7.200 mg bzw. 6.720-10.080 mg und für die Erhaltungstherapie Jahresverbräuche von 16.884-18.564 mg, 13.680-16.080 mg bzw. 11.760-15.120 mg (Tabelle 3-9).

Nab-Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus (190 mg), wozu jeweils 2 ILK à 100 mg benötigt werden [6]. 4-6 Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 2.400-3.600 mg.

Carboplatin

Unter Annahme einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m² resultiert eine Dosierung bis 500 mg/m² KOF in 955 mg Carboplatin pro Gabe, für die 1 ILK à 450 mg und 1 ILK à 600 mg benötigt werden [17]. 4-6 Zyklen resultieren in einen Jahresverbrauch pro Patient von 4.200-6.300 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib</i>		
<i>Encorafenib</i>		
BRAFTOVI 75 mg P 14 439 662 168 Hartkapseln	6.235,18 €	6.233,18 € (2,00 €; -€)
<i>Binimetinib</i>		
MEKTOVI 15 mg P 14 439 679 168 Filmtabletten	3.061,36 €	2.887,82 € (2,00 €; 171,54 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Atezolizumab</i>		
TECENTRIQ 840 mg P 14 239 957 1 ILK	2.907,75 €	2.742,98 € (2,00 €; 162,77 €)
TECENTRIQ 1200 mg P 11 306 050 1 ILK	4.129,23 €	3.894,70 € (2,00 €; 232,53 €)
<i>Bevacizumab</i>		
AYBINTIO 25 mg/ml 100 mg P 16 628 396 1 ILK	397,02 €	373,67 € (2,00 €; 21,35 €)
AYBINTIO 25 mg/ml 400 mg P 16 628 404 1 ILK	1.553,33 €	1.465,91 € (2,00 €; 85,42 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Binimetinib</i>		
MEKTOVI 15 mg P 14 439 679 168 Filmtabletten	3.061,36 €	2.887,82 € (2,00 €; 171,54 €)
<i>Carboplatin</i>		
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 450 mg P 09 492 418 1 ILK	228,24 €	215,95 € (2,00 €; 10,29 €)
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg P 09 492 4241 ILK	300,84 €	285,10 € (2,00 €; 13,74 €)
<i>Cemiplimab</i>		
LIBTAYO 350 mg P 14 350 100 1 ILK	5.122,77 €	4.831,50 € (2,00 €; 289,27 €)
<i>Cisplatin</i>		
CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 50 ml P 03 736 227 1 ILK	47,33 €	41,12 € (2,00 €; 4,61 €)
CISPLATIN Neocorp 100 mg/100 ml P 01 551 736 1 ILK	84,13 €	72,91 € (2,00 €; 9,22 €)
<i>Dabrafenib</i>		
TAFINLAR 75 mg P 07 699 865 120 Hartkapseln	5.831,99 €	5.829,99 € (2,00 €; -€)
<i>Ipilimumab</i>		
YERVOY 5 mg/ml 50 mg P 08 869 134 1 ILK	3.489,23 €	3.291,25 € (2,00 €; 195,98 €)
<i>nab-Paclitaxel</i>		
PAZENIR 5 mg/ml 100 mg P 14 375 146 1 ILK	429,36 €	407,52 € (2,00 €; 19,84 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Nivolumab</i>		
OPDIVO 10 mg/ml 12 ml P 17 197 047 1 ILK	1.546,96 €	1.459,91 € (2,00 €; 85,05 €)
<i>Paclitaxel</i>		
PACLITAXEL Kabi 100 mg P 05 497 502 1 ILK	289,47 €	274,27 € (2,00 €; 13,20 €)
PACLITAXEL Kabi 6 mg/ml 150 mg P 07 752 275 1 ILK	428,97 €	407,15 € (2,00 €; 19,82 €)
<i>Pembrolizumab</i>		
KEYTRUDA 25 mg/ml 4 ml P 10 749 897 1 ILK	2.743,07 €	2.587,70 € (2,00 €; 153,37 €)
<i>Pemetrexed</i>		
PEMETREXED STADA 25 mg/ml 500 mg P 13 868 556 1 ILK	567,62 €	539,22 € (2,00 €; 26,40 €)
<i>Trametinib</i>		
MEKINIST 2,0 mg P 11 295 412 30 Filmtabletten	4.367,62 €	4.365,62 € (2,00 €; -€)
ILK: Infusionslösungskonzentrat		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden basierend auf den Preisen der LAUER-TAXE® mit Stand 01.07.2024 berechnet.

Vom gelisteten Apothekenabgabepreis wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V abgezogen: d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (Stand 2024) für patentgeschützte Arzneimittel in Höhe von 7 % bzw. der Hersteller-

rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer.

Bei Festbetragsarzneimitteln wurde ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € der 10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, sofern noch weitere Präparate von anderen Anbietern verfügbar waren.

Ansonsten wurde jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlung zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Für die Gabe von Injektionslösungen wurde angenommen, dass ein bei dem jeweiligen Verbrauch pro Gabe anfallender Verwurf nicht bis zur nächsten Gabe aufbewahrt werden kann.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib</i>				
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	-	-	-
Binimetinib		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>				
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	-	-	-
Trametinib		-	-	-
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen		1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1
<i>Atezolizumab als Monotherapie</i>				
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		1L	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	PD-L1-Expression ≥ 50 %	mit monoklonalen Antikörpern		
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen	oder PD-L1-Expression ≥ 10 % und < 50 % bei tumor-infiltrierenden Immunzellen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	13,0
<i>Cemiplimab als Monotherapie</i>				
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression ≥ 50 %	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Ipilimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8,7
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	2,0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	2,0
		Dexamethason 2x 20 mg	1	2,0
		Dimetinden i. v. 1 mg/10 kg (= 7,8 mg)	1	2,0
		Cimetidin 300 mg i. v.	1	2,0
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	2,0
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	2,0
		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	1	2,0
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	2,0
		Dexamethason 2x 4 mg/Tag	3	6,0
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag	21 + 1x5	47,0
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	1 + 1x1	3,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8,7
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Dexamethason 2× 4 mg/Tag	3	52,2
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag	21 +	365
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	1 +	5,8
		1x1		
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	17,4
		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	1	17,4
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0
Bevacizumab 7,5 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0
Bevacizumab 15 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4,0-6,0
		Dexamethason 2x 20 mg	1	4,0-6,0
		Dimetinden i. v. 1 mg/10 kg (= 7,8 mg)	1	4,0-6,0
		Cimetidin 300 mg i. v.	1	4,0-6,0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4,0-6,0
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	20,1-22,1
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	11,4-13,4
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	7,0-9,0
Bevacizumab 7,5 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	11,4-13,4
oder Bevacizumab 15 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	11,4-13,4
<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen	BRAF-V600E- Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4,0-6,0
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4,0-6,0
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	12,0-18,0
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	20,1-22,1
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	11,4-13,4
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	7,0-9,0
1L: Erstlinienbehandlung; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; i. v.: intravenös; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Für die Wirkstoffe Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern an. Für Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Pemetrexed fallen Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Die der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V mit Schiedsspruch vom 14.10.2022 zum Aktenzeichen 2 AP 44-22 festgelegten Kosten sind in der aktuellen Hilfstaxe nicht abgebildet, da sie vom GKV-Spitzenverband beklagt werden [22].

Begleitmedikationen sind in den Fachinformationen für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed angeführt:

Prämedikation Cisplatin

Vor und nach Anwendung von Cisplatin ist eine Prä- bzw. Posthydratation mit 3-4,4 l einer 0,9 %-igen Natriumchloridlösung pro Tag sowie eine forcierte Diurese mit 37,5 g Mannitol als 10 %-ige Lösung (375 ml pro Tag) vorgesehen [19]. Dies entspricht für beide Begleitmedikationen einem Behandlungstag pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

Prämedikation Paclitaxel

Vor der Anwendung von Paclitaxel müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden. Laut Fachinformation ist die Dosierung pro Zyklus von Paclitaxel für Dexamethason 1x 20 mg oral oder intravenös,

Dimetinden 1x 1 mg/10 kg intravenös und Cimetidin 1x 300 mg intravenös [8]. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

Prämedikation Pemetrexed

Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Dosen (maximal sieben Dosen) Folsäure (350 bis 1.000 Mikrogramm) eingenommen werden, und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis (d. h. nicht nach Zyklusende) fortgesetzt werden. Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie gemäß Fachinformation nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin-B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden [10].

Außerdem muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen [10].

Dem Vorgehen des G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren folgend, erfolgt die Kostenberechnung für Folsäure aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten, bezogen auf eine Dosisspanne von 400-800 µg pro Tag [18]. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Dexamethason 4 mg (Festbetrag) 20 Tabletten	21,56 €
Einzelndosis: 2x4 mg (2 Tabletten)	2,16 €
Dexamethason 4 mg (Festbetrag) 100 Tabletten	72,14 €
Einzelndosis: 2x4 mg (2 Tabletten)	1,44 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
DEXAMETHASON 20 mg (Festbetrag) 10 Tabletten Einzeldosis: 2x20 mg (2 Tabletten)	30,42 € 6,08 €
DEXAMETHASON 20 mg (Festbetrag) 20 Tabletten Einzeldosis: 2x20 mg (2 Tabletten)	52,09 € 5,21 €
FOLICA 400 µg Tabletten P 11 049 713 30 Tabletten Einzeldosis: 1x400 µg (1 Tablette) Einzeldosis: 2x400 µg (2 Tabletten)	3,42 € 0,11 € 0,23 €
H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml P 04 109 633 10 Ampullen Einzeldosis: 1x300 mg (2 Ampullen)	17,40 € 3,48 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml 4 ml P 14 039 916 5 Injektionslösungen Einzeldosis: 7,8 mg (2 Injektionslösungen)	16,70 € 6,68 €
ISOTONISCHE NaCl 0,9 % DELTAMEDICA 1000 ml P 04 974 934 6 Infusionslösungen Einzeldosis: 3 Liter (3 Infusionslösungen)	21,79 € 10,90 €
ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9 % Medipharma 1000 ml P 19 392 244 10 Infusionslösungen Einzeldosis: 3 Liter (3 Infusionslösungen) Einzeldosis: 4,4 Liter (5 Infusionslösungen)	20,05 € 6,02 € 8,02 €
MANNITOL Inf.-Lsg. 10 500 ml P 07 511 100 10 Infusionslösungen Einzeldosis: 37,5 mg (1 Infusionslösung)	91,10 € 9,11 €
VITAMIN B12 1.000 µg (Festbetrag) 5 Ampullen	4,48 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Einzel-dosis: 1.000 µg (1 Ampulle)	0,90 €
VITAMIN B12 1.000 µg (Festbetrag) 10 Ampullen	7,41 €
Einzel-dosis: 1.000 µg (1 Ampulle)	0,74 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Schiedsspruch der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V vom 14. Oktober 2022 (Aktenzeichen 2 AP 44-22) wird ein Zuschlag von 100,00 € für die Herstellung parentaler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und 100,00 € für die Herstellung der Zytostatika-haltiger parentaler Zubereitungen als sonstige GKV-Leistung verrechnet [22]. Die Angaben zu den Kosten der Medikamente wurden der LAUER-TAXE® mit Stand vom 01.07.2024 entnommen und bilden die Apothekenabgabepreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) ab.

Angegeben sind jeweils die Packungspreise (relevant zur Berechnung zeitlich begrenzter Therapien) sowie die Preise je Einzeldosis (bei kontinuierlicher Therapie).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib</i>			
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	-	-
Binimetinib		-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>			
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	-	-
Trametinib		-	-
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>			
Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740 €
Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870 €
<i>Atezolizumab als Monotherapie</i>			
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$ oder PD-L1-Expression $\geq 10\%$ und $< 50\%$ bei tumor-infiltrierenden Immunzellen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610 €
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740 €
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.300 €
<i>Cemiplimab als Monotherapie</i>			
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression $\geq 50\%$	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
Nivolumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740 €
Ipilimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	200 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	200 €
		Dexamethason 2x 20 mg	30,42 €
		Dimetinden i. v. 1 mg/10 kg (= 7,8 mg)	16,70 €
		Cimetidin 300 mg i. v.	17,40 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	200 €
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	91,10 €
		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	20,05 € - 21,79 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	200 €
		Dexamethason 2x 4 mg/Tag	21,56 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag	6,84 € - 13,68 €
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	4,48 €
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740 €
Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740 €
		Dexamethason 2× 4 mg/Tag	75,31 €
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag	41,61 € - 83,22 €
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	4,30 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740 €
	Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	158,51 €	
	Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	104,66 € - 153,50 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740 €
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
<i>Induktionstherapie</i>			
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €
Bevacizumab 7,5 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €
Bevacizumab 15 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400-600 €
		Dexamethason 2x 20 mg	30,42 € - 52,09 €
	Dimetinden i. v. 1 mg/10 kg (= 7,8 mg)	33,40 € - 50,10 €	
	Cimetidin 300 mg i. v.	17,40 € - 34,80 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400-600 €
<i>Erhaltungstherapie</i>			
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.010-2.210 €
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.140-1.340 €
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	700-900 €
Bevacizumab 7,5 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.140-1.340 €
Bevacizumab 15 mg/kg		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.140-1.340 €
<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>			
<i>Induktionstherapie</i>			
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400-600 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400-600 €
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200-1.800 €
<i>Erhaltungstherapie</i>			
Atezolizumab 840 mg alle 2 Wochen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.010-2.210 €
Atezolizumab 1.200 mg alle 3 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.140-1.340 €
Atezolizumab 1.680 mg alle 4 Wochen		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	700-900 €
1L: Erstlinienbehandlung; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; i. v.: intravenös; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib</i>					
Encorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	81.253,95 €	-	-	81.253,95 €
Binimetinib		37.644,80 €	-	-	37.644,80 €
Gesamt Encorafenib/Binimetinib		118.898,75 €	-	-	118.898,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</i>					
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation	70.931,55 €	-	-	70.931,55 €
Trametinib		53.115,04 €	-	-	53.115,04 €
Gesamt Dabrafenib/Trametinib		124.046,59 €	-	-	124.046,59 €
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 %	90.051,96 €	-	870,00 € - 1.740,00 €	90.921,96 € - 91.791,96 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Atezolizumab als Monotherapie</i>					
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 % oder PD-L1-Expression ≥10 % und <50 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen	67.767,78 € - 71.591,78 €	-	1.300,00 € - 2.610,00 €	69.507,78 € - 74.201,78 €
<i>Cemiplimab als Monotherapie</i>					
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L PD-L1-Expression ≥50 %	84.068,10 €	-	1.740,00 €	85.808,10 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	76.207,30 €	-	1.740 €	77.947,30 €
Ipilimumab		57.267,75 €	-	870 €	58.137,75 €
Carboplatin		1.002,10 €	-	200 €	1.202,10 €
Cisplatin		228,06 €	111,15 € - 112,89 €	200,00 €	539,21 € - 540,95 €
Paclitaxel		1.911,38 €	64,52 €	200,00 €	2.175,90 €
Pemetrexed		2.156,88 €	32,88 € - 39,72 €	200,00 €	2.389,76 € - 2.396,60 €
Gesamt Nivolumab + Ipilimumab		133.475,05 €	-	2.610 €	136.085,05 €
Gesamt Carboplatin + Paclitaxel		2.913,48 €	64,52 €	400,00 €	3.378,00 €
Gesamt Carboplatin + Pemetrexed		3.158,98 €	32,88 € - 39,72 €	400,00 €	3.591,86 € - 3.598,70 €
Gesamt Cisplatin + Pemetrexed		2.384,94 €	144,03 € - 152,61 €	400,00 €	2.928,97 € - 2.937,55 €
Gesamt Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel		136.388,53 €	64,52 €	3.010,00 €	139.463,05 €
Gesamt Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed		136.634,03 €	32,88 € - 39,72 €	3.010,00 €	139.676,91 € - 139.683,75 €
Gesamt Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed		135.859,99 €	144,03 € - 152,61 €	3.010,00 €	139.014,02 € - 139.022,60 €
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-	90.051,96 €	-	870,00 € - 1.740,00 €	90.921,96 € - 91.791,96 €
Pemetrexed		18.764,86 €	121,22 € - 162,83 €	1.740,00 €	20.626,08 € - 20.667,69 €
Cisplatin		1.984,12 €	263,18 € - 312,02 €	1.740,00 €	3.987,30 € - 4.036,14 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin	V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	8.718,27 €	-	1.740,00 €	10.458,27 €
Gesamt Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin		110.800,94 €	384,40 € - 474,85 €	4.350,00 € - 5.220,00 €	115.535,33 € - 116.495,79 €
Gesamt Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		117.535,09 €	121,22 € - 162,83 €	4.350,00 € - 5.220,00 €	122.006,31 € - 122.917,92 €
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	67.767,78 € - 71.591,78 €	-	2.610,00 €	70.377,78 € - 74.201,78 €
Bevacizumab		38.510,55 € - 76.520,50 €	-	1.740,00 €	40.250,55 € - 78.260,50 €
Paclitaxel		3.822,76 € - 5.734,14 €	81,22 € - 136,99 €	400,00 € - 600,00 €	4.303,98 € - 6.471,13 €
Carboplatin		2.004,20 € - 3.006,30 €	-	400,00 € - 600,00 €	2.404,20 € - 3.606,30 €
Gesamt Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin		112.105,29 € - 156.852,72 €	81,22 € - 136,99 €	5.150,00 € - 5.550,00 €	117.336,51 € - 162.539,71 €
<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600E-Mutation 1L ECOG-PS 0-1	67.767,78 € - 71.591,78 €	-	2.610,00 €	70.377,78 € - 74.201,78 €
Carboplatin		2.004,20 € - 3.006,30 €	-	400,00 € - 600,00 €	2.404,20 € - 3.606,30 €
nab-Paclitaxel		9.780,48 € - 14.670,72 €	-	1.200,00 € - 1.800,00 €	10.980,48 € - 16.470,72 €
Gesamt Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		79.552,46 € - 89.268,80 €	-	4.210,00 € - 5.010,00 €	83.762,46 € - 94.278,80 €
1L: Erstlinienbehandlung; BRAF-V600E-Mutation: Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf den Angaben in Abschnitt 3.2.4 kommen grundsätzlich 121-476 GKV-Patienten für eine Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt.

Allerdings repräsentiert diese Zahl lediglich die theoretisch mögliche Höchstanzahl an Patienten in Deutschland. Im Versorgungsalltag ist aufgrund verschiedener Faktoren wie Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, der Testung auf molekulare Veränderungen, vorhandenen Therapiealternativen oder anderen Einflussgrößen nicht von einem Marktanteil von 100 % innerhalb der Zielgruppe auszugehen.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist Encorafenib/Binimetinib bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Informationen zur Häufigkeit entsprechender Überempfindlichkeiten liegen nicht vor.

Therapieabbrecher

Weniger als ein Fünftel der Patienten in der Studie PHAROS brach die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab [23].

Testung auf molekulare Veränderungen und weitere zugelassene Therapie

Eine Testung auf molekulare Veränderungen wird in den deutschen Leitlinien empfohlen. Basierend auf den Angaben aus dem CRISP-Register in Deutschland lagen die Testraten für BRAF im Jahr 2019 bei 53,0 % [24]. Aufgrund dessen kann davon ausgegangen werden, dass - obgleich klare Empfehlungen für eine zielgerichtete Therapie vorliegen - weiterhin unspezifische Therapien zum Einsatz kommen werden. Folglich liegt eine Überschätzung der zu erwartenden Zielpopulationsgröße vor.

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

Die zuvor berechneten Kosten repräsentieren die Höchstkosten, die entstehen würden, wenn alle potenziell geeigneten Patienten mit Encorafenib/Binimetinib behandelt würden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die tatsächlichen jährlichen Therapiekosten für die GKV im Versorgungsalltag im betreffenden Anwendungsbereich wesentlich geringer sein werden als die Kosten, die in Abschnitt 3.3.5 aufgeführt sind.

Angesichts der kontinuierlichen Veränderungen in der Versorgungslandschaft lässt sich jedoch keine belastbare Prognose über die erwarteten Versorgungsanteile oder deren Veränderungen treffen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für die in Abschnitt 3.3 aufgeführten Therapien wurden die Angaben zu Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen den Fachinformationen der jeweiligen Medikamente sowie der deutschen S3-Leitlinie entnommen. Zur Berechnung der Dosierung abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche wurde der Mikrozensus in seiner aktuell gültigen Version herangezogen. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte anhand der Formel von Dubois & Dubois. Die Kostenangaben der einzelnen Wirkstoffe und eventueller Prämedikationen entstammen der LAUER-Steuer mit Datenstand vom 01.07.2024. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Der Schiedsspruch zur Preisbildung für parenterale Lösungen (Aktenzeichen 2 AP 44-22) bildet die Grundlage der sonstigen GKV-Leistungen. Zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden Daten aus der Zulassungsstudie PHAROS herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq[®] 840 mg/1 200 mg; April 2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021700>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
2. Mabxience Research SL. Fachinformation Alymsys[®]; April 2023. <https://servier.de/wp-content/uploads/sites/18/2023/06/alysys-fachinfo-2023-04.pdf?time=1686233046>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
3. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml; Januar 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/8a8dccda-8526-496a-b1b3-cdd50c350203.pdf>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Braftovi (Encorafenib); 19.08.2024.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Juni 2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013182>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
6. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Pazehir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion; März 2022. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/810aad5a-21ef-4c16-9026-2a9e6151a880.pdf>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Juni 2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022541>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; August 2022. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/012010>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
9. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Mai 2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021480>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
10. Stadapharm GmbH. Fachinformation Pemetrexed STADA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Juli 2022. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/30c38d35-cb8a-41f7-8113-cc3c5c22b9c1.pdf>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
11. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist[®] 0,5 mg Filmtabletten, Mekinist[®] 2 mg Filmtabletten; März 2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/020822>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
12. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL;

2024. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/L_L_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
13. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Mektovi (Binimetinib); 19.08.2024.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-312; Encorafenib zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms; 08.05.2023.
 15. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln; März 2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014892>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 16. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC). Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Januar 2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024319>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); 13.06.2024. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-897/AM-RL-VI-Off-label-2024-06-13.pdf>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie); 19.10.2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9885/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-935_TrG.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 19. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Juni 2023. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/fbe5cd71-3797-489e-94da-f5edb3bd31ac.pdf>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989; 5: 303-11; discussion 312-3.
 21. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand 27.03.2023; 27.03.2023. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html?nn=210456#Fussnote1>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 22. LSG Berlin-Brandenburg. L 28 KR 428/22 KL ER; 20.06.2023. <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/174090>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.

23. Pfizer. A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Final Clinical Study Report Protocol C4221008 (ARRAY-818-202); Data Cut-off Date: 22.09.2022; 11.05.2023.
24. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Encorafenib (Braftovi) entnommen [1]. Die Angaben beziehen sich dabei nur auf die indikationsspezifischen Passagen zu NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

Encorafenib darf nicht bei Patienten mit NSCLC vom BRAF-Wildtyp verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 450 mg (6 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Einnahme in Kombination mit Binimetinib.

Dosisanpassungen

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein (siehe Tabelle 3-15, Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17).

Für Informationen zur Dosierung und zu empfohlenen Dosisanpassungen von Binimetinib, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Empfehlungen zur Dosisreduktion von Encorafenib finden sich in Tabelle 3-15.

Tabelle 3-15: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib in der Indikation NSCLC

Dosisstufe	Encorafenib-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib
Anfangsdosis	Sechs 75 mg Kapseln (450 mg) einmal täglich
1. Dosisreduktion	Vier 75 mg Kapseln (300 mg) einmal täglich
2. Dosisreduktion	Drei 75 mg Kapseln (225 mg) einmal täglich
Nachfolgende Anpassungen	Für die Indikation NSCLC: Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn 225 mg (drei 75 mg Kapseln) am Tag nicht vertragen werden.

Die Behandlung mit Encorafenib mit einer Dosis von 450 mg einmal täglich als Einzelwirkstoff wird nicht empfohlen. Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib), da Encorafenib als Einzelwirkstoff mit der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wenn Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wird die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen (siehe Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17), sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wird Encorafenib dauerhaft abgesetzt, sollte auch Binimetinib abgesetzt werden.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis von Encorafenib und Binimetinib reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. In den folgenden Fällen sind Dosisanpassungen nur für Binimetinib erforderlich (Nebenwirkungen, die in erster Linie auf die Behandlung mit Binimetinib zurückzuführen sind): Ablösung des retinalen Pigmentepithels (RPED), Netzhautvenenverschluss (RVO), interstitielle Lungenkrankung/Pneumonitis, kardiale Dysfunktion, Anstieg der Kreatinkinase (CK) und Rhabdomyolyse sowie venöse Thromboembolie (VTE).

Wenn eine dieser Toxizitäten auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib für Anweisungen zur Dosisanpassung von Binimetinib.

Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind nachstehend und in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 angegeben.

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

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

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<i>Hautreaktionen</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 3) wieder aufgenommen werden.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt und unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) sollten eingeleitet werden. Wenn innerhalb von 2 Wochen trotz unterstützender Behandlung keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 	Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt, unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) eingeleitet und der Patient wöchentlich untersucht werden. Die Behandlung mit Encorafenib sollte nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Schweregrad der Nebenwirkung^a	Encorafenib
<i>Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 1-3 	<p>Wenn eine Uveitis Grad 1 oder 2 nicht auf eine spezifische (z. B. topische) Augenbehandlung anspricht oder bei einer Uveitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Encorafenib ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle innerhalb von 2 Wochen wiederholt werden.</p> <p>Wenn es sich um eine Uveitis Grad 1 handelt und diese auf Grad 0 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.</p> <p>Wenn es sich um eine Uveitis Grad 2 oder 3 handelt und diese auf Grad 0 oder 1 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.</p> <p>Wenn innerhalb von 6 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die ophthalmologische Kontrolle wiederholt und die Behandlung mit Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt und eine Nachuntersuchung mittels ophthalmologischer Kontrolle durchgeführt werden.</p>
<i>QTc-Verlängerung</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF >500 ms (frequenzkorrigierte QT-Zeit [Fridericia]) und Veränderung um ≤60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn QTcF ≤500 ms.</p> <p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn die QTc-Verlängerung mehr als einmal auftritt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> QTcF >500 ms und Anstieg um >60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn 	<p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p>
<i>Abnormale Leberwerte</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 (Aspartat-Amino-Transferase [AST] oder Alanin-Amino-Transferase [ALT] >3x – ≤5x Obergrenze des Normbereichs [ULN]) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn innerhalb von 4 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib pausiert werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 oder auf Werte vor Behandlungsbeginn bzw. Ausgangswerte und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.</p>

Schweregrad der Nebenwirkung^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT >5x ULN und Bilirubin im Blut >2x ULN) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT >20 ULN) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. <p>Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT >5x ULN und Bilirubin im Blut >2x ULN) 	<p>Es sollte in Erwägung gezogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT >20 ULN) 	<p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder mit Cetuximab bei sonstigen Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Erneut auftretende oder nicht akzeptable Nebenwirkungen Grad 2 Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Erstes Auftreten von irgendeiner Nebenwirkung Grad 4 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. <p>Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 	Dauerhaftes Absetzen von Encorafenib sollte in Erwägung gezogen werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4 	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Dauer der Behandlung

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

Vergessene Dosen

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

Erbrechen

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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Leberfunktionsstörungen

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

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

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Encorafenib wird in Kombination mit Binimetinib (bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation und bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation) oder in Kombination mit Cetuximab (bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation) gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Binimetinib- oder Cetuximab-Behandlung siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Binimetinib bzw. Cetuximab.

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Es liegen nur eingeschränkte Wirksamkeitsdaten zur Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC mit Hirnmetastasen vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Unter Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zeigte sich eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptotische Verminderung der Auswurffraktion. Es wird empfohlen, die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) mittels Echokardiogramm oder MUGA (*Multigated Acquisition*)-Scan vor Behandlungsbeginn mit Encorafenib und Binimetinib, einen Monat nach Therapiebeginn und während der weiteren Behandlung ca. alle

3 Monate bzw. bei klinischer Indikation häufiger, zu bestimmen. Sollte während der Behandlung eine LVD auftreten, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

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

Blutungen

Bei Anwendung von Encorafenib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozyten-Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 4 [Tabelle 3-17] in Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

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

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

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

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass Encorafenib als Einzelwirkstoff das Potenzial besitzt, die Herzfrequenz leicht zu erhöhen. Die Ergebnisse gepoolter Kombinationsstudien zu Encorafenib und Binimetinib mit den empfohlenen Dosen sowie einer Studie

zu Encorafenib als Einzelwirkstoff deuten darauf hin, dass Encorafenib das Potenzial hat, eine geringfügige Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) zu bewirken (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

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

Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringering, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neue primäre maligne Erkrankungen

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

Kutane maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten traten kutane maligne Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (*cutaneous squamous cell carcinoma* [cuSCC]) einschließlich Keratoakanthom auf.

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

Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über die Entwicklung neuer Hautläsionen zu informieren. Die Behandlung mit Encorafenib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib maligne Erkrankungen fördern, die mit der RAS-Aktivierung durch Mutation oder anderen Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs,

CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

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

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Encorafenib wurden abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von AST und ALT, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib, während den ersten sechs Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

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

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

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

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

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Die Anwendung von Encorafenib bei Patienten mit schwerer

Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Anwendung von Encorafenib als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab wurde häufig ein Anstieg des Kreatininwertes berichtet. Die beobachteten Fälle von Nierenversagen, einschließlich akutem Nierenschaden und Niereninsuffizienz, waren im Allgemeinen mit Erbrechen und Dehydratation assoziiert. Zu den weiteren begünstigenden Faktoren zählten Diabetes und Hypertonie. Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Sollten sich erhöhte Kreatininwerte zeigen, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen des Arzneimittels erfolgen (siehe Tabelle 4 [Tabelle 3-17] in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (Cytochrom P450 3A4) während der Behandlung mit Encorafenib sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor unumgänglich ist, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Encorafenib wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten (Diltiazem) und starken (Posaconazol) CYP3A4-Inhibitoren und Encorafenib als Einmalgabe bei gesunden Probanden führte zu einem 2- bzw.

3-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve* [AUC]) und zu einem Anstieg der maximalen Encorafenib-Konzentration (C_{\max}) um 44,6 % bzw. 68,3 %.

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

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

Grapefruitsaft. Lässt sich die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors nicht vermeiden, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren sollte mit Vorsicht erfolgen. Beispiele für moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir und Imatinib. Wird Encorafenib gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor verabreicht, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit einem starken CYP3A4-Induktor wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht; eine Verringerung der Encorafenib-Exposition ist jedoch wahrscheinlich und kann zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Encorafenib führen. Starke CYP3A4-Induktoren sind u. a. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut. Die Anwendung anderer Substanzen ohne CYP3A-induzierendes bis mit moderatem CYP3A-induzierendem Potenzial sollte in Erwägung gezogen werden.

Wirkung von Encorafenib auf andere Arzneimittel

CYP-Substrate

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

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

Wirkung von Encorafenib auf Binimetinib

Ogleich Encorafenib ein relativ starker, reversibler Inhibitor von UGT1A1 ist, wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Binimetinib und Encorafenib klinisch keine Unterschiede in der Binimetinib-Exposition festgestellt.

Transporter Substrate

In vivo ist Encorafenib ein Inhibitor von OATP1B1 (*organic anion transporting polypeptide*), OATP1B3 und/oder BCRP (*breast cancer resistance protein*). Die gleichzeitige Verabreichung von Encorafenib mit OATP1B1-, OATP1B3- oder BCRP-Substraten (wie Rosuvastatin, Atorvastatin oder Methotrexat) kann zu erhöhten Konzentrationen führen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

In vitro ist Encorafenib ein potenzieller Inhibitor einer Reihe anderer Transporter. Wirkstoffe, die Substrate der renalen Transporter OAT1 (*organic anion transporter*), OAT3, OCT2 (*organic cation transporter*; wie Furosemid oder Penicillin), des hepatischen Transporters OCT1 (wie Bosentan) oder von P-gp (z. B. Posaconazol) sind, können ebenfalls eine erhöhte Exposition aufweisen. Daher sollten diese Wirkstoffe, die Substrate von Transportern sind, nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Encorafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien sind bei einigen Patienten unter Encorafenib

Sehstörungen aufgetreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Encorafenib (450 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde in der integrierten Sicherheitspopulation (ISP) von 372 Patienten untersucht, darunter Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation und NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation (im Weiteren als Combo-450-ISP bezeichnet). Im Rahmen des Combo-450-ISP erhielten 274 Patienten die Kombination zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation (in zwei Phase-II-Studien [CMEK162X2110 und CLGX818X2109] und einer Phase-III-Studie [CMEK162B2301, Teil 1]), und 98 Patienten erhielten die Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation (in einer Phase-II-Studie [ARRAY-818-202]) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$), die bei Patienten auftraten, die mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib behandelt wurden, waren Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Myopathie/Muskelerkrankungen und Arthralgie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und gemäß den folgenden Definitionen nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Nebenwirkungen (alle Indikationen gemäß SmPC)

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n=217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n=372)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n=216)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen			
Sehr häufig	Papillom der Haut* Melanozytärer Nävus		Melanozytärer Nävus
Häufig	CuSCC ^a Neues primäres Melanom*	CuSCC ^a Papillom der Haut*	CuSCC ^a Papillom der Haut* Neues primäres Melanom*

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n=217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n=372)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n=216)
Gelegentlich	Basalzellkarzinom	Basalzellkarzinom*	Basalzellkarzinom*
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems			
Sehr häufig		Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			
Häufig	Überempfindlichkeit ^b	Überempfindlichkeit ^b	Überempfindlichkeit ^b
Stoffwechsel -und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig	Verminderter Appetit		Verminderter Appetit
Nicht bekannt		Tumorlyse-Syndrom	
Psychiatrische Erkrankungen			
Sehr häufig	Schlaflosigkeit		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems			
Sehr häufig	Kopfschmerzen* Periphere Neuropathie* Geschmacksstörung*	Periphere Neuropathie* Schwindelgefühl* Kopfschmerzen*	Periphere Neuropathie* Kopfschmerzen*
Häufig	Gesichtslähmung ^c	Geschmacksstörung*	Schwindelgefühl* Geschmacksstörung
Gelegentlich		Gesichtslähmung ^c	
Augenerkrankungen			
Sehr häufig		Sehstörungen* RPED*	
Häufig		Uveitis*	
Gelegentlich	Uveitis*		
Herzkrankungen			
Häufig	Supraventrikuläre Tachykardie ^d	LVD ^h	Supraventrikuläre Tachykardie ^d
Gefäßerkrankungen			
Sehr häufig		Blutungen ⁱ Hypertonie*	Blutungen ⁱ
Häufig		VTE ^j	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen* Obstipation	Übelkeit Erbrechen* Obstipation Abdominalschmerzen* Diarrhoe*	Übelkeit Erbrechen* Obstipation Abdominalschmerzen* Diarrhoe*
Häufig		Kolitis ^k	

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n=217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n=372)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n=216)
Gelegentlich	Pankreatitis*	Pankreatitis*	Pankreatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Sehr häufig	PPES Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie* Erythem ^e Hyperpigmentierung der Haut*	Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie*	Akneiforme Dermatitis* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus*
Häufig	Akneiforme Dermatitis* Exfoliation der Haut ^f Photosensitivität*	Akneiforme Dermatitis* PPES Erythem* Pannikulitis* Photosensitivität*	Hyperpigmentierung der Haut PPES Hyperkeratose* Alopezie Erythem ^e
Gelegentlich			Exfoliation der Haut ^f
Skelettmuskulatur- und Bindegeweserkrankungen			
Sehr häufig	Arthralgie* Myalgie ^g Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen	Arthralgie* Myopathie/Muskel- erkrankungen ^l Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen*	Arthralgie/muskuloskelettale Schmerzen* Myopathie/Muskel- erkrankungen* Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen
Häufig	Arthritis*		
Gelegentlich		Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Häufig	Nierenversagen*	Nierenversagen*	Nierenversagen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Fatigue* Pyrexie*	Fatigue* Pyrexie* Peripheres Ödem ^m	Fatigue* Pyrexie*
Untersuchungen			
Sehr häufig	Anstieg der Gamma- Glutamyl-Transferase (GGT)*	Anstieg der Kreatinkinase im Blut Anstieg der Gamma- Glutamyl-Transferase (GGT)* Anstieg der Transaminasen*	

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n=217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n=372)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n=216)
Häufig	Anstieg der Transaminasen* Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Lipase	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Amylase Anstieg der Lipase	Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Transaminasen*
Gelegentlich	Anstieg der Amylase		Anstieg der Amylase Anstieg der Lipase

- * zusammengesetzte Begriffe, die mehr als einen bevorzugten Begriff (*preferred term*) enthielten
- a einschließlich Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut
 - b einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Angioödem, Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeits-bedingte Vaskulitis und Urtikaria
 - c beinhaltet: Erkrankung des Fazialisnerven, Gesichtslähmung, Lähmung des Fazialisnerven, Bell-Lähmung
 - d einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Extrasystolen und Sinustachykardie
 - e beinhaltet: Erythem, generalisiertes Erythem, Plantarerythem
 - f beinhaltet: exfoliative Dermatitis, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag
 - g beinhaltet: Myalgie, Muskelermüdung, Muskelverletzung, Muskelkrampf, Muskelschwäche
 - h beinhaltet: linksventrikuläre Dysfunktion, Verminderung der Auswurfraction, Herzinsuffizienz und abnormale Auswurfraction
 - i beinhaltet: Blutungen an verschiedenen Stellen einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Hirnblutung, intrakranielle Blutung, vaginale Blutung, starke Menstruationsblutung, intermenstruelle Blutung, Hämatochezie, Hämoptyse, Hämorthorax, gastrointestinale Blutungen und Hämaturie
 - j einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Embolie, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis, Thrombose, Phlebitis, Vena-cava-superior-Syndrom, Mesenterialvenenthrombose und Vena-cava-Thrombose
 - k beinhaltet: Kolitis, ulzerierende Kolitis, Enterokolitis und Proktitis
 - l beinhaltet: Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelverletzung, Myopathie, Myositis
 - m einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, lokalisieretes Ödem, generalisierte Ödeme und Schwellungen

Bei Anwendung einer Encorafenib-Dosis von 300 mg einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg zweimal täglich (Combo-300) in der Studie CMEK162B2301, Teil 2 war die Häufigkeitskategorie für die folgenden Nebenwirkungen im Vergleich zur gepoolten Combo-450-Population niedriger: Anämie, periphere Neuropathie, Blutungen, Hypertonie, Pruritus (häufig); und Kolitis, Anstieg der Amylase und Anstieg der Lipase (gelegentlich).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP trat ein cuSCC einschließlich Keratoakanthom bei 3,0 % (11/372) der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten cuSCC-Ereignisses (alle Grade) lag bei 6,5 Monaten (Spanne: 1,0 bis 22,8 Monate).

In der gepoolten Encorafenib-300-Population trat ein cuSCC bei 7,4 % (16/217) der Patienten auf. Bei Patienten der Phase-III-Studie (CMEK162B2301), die ein cuSCC entwickelten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten cuSCC-Ereignisses (alle Grade) 2,3 Monate (Spanne: 0,3 bis 12,0 Monate).

Okuläre Nebenwirkungen

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP trat bei 3,5 % (13/372) der Patienten eine Uveitis auf, die bei 0,5 % (2/372) mit Grad 1, bei 2,7 % (10/372) mit Grad 2 und bei 0,3 % (1/372) mit Grad 3 eingestuft wurde. Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen und verminderter Sehschärfe, trat bei 23,1 % (86/372) der Patienten auf. Uveitis und Sehstörungen waren im Allgemeinen reversibel.

Eine RPED trat bei 22,3% (83/372) der Patienten auf, die meisten von ihnen wiesen Grad 1/2 und 1,6 % (6/372) Grad 3 Ereignisse auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde eine RPED bei 12,5 % (32/257) der Patienten beobachtet, 0,4 % (1/257) dieser Ereignisse waren Grad 4.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom und NSCLC Patienten traten Fälle von LVD auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Blutungen

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP wurden bei 16,7 % (62/372) der Patienten Blutungsereignisse beobachtet. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 oder 2: 13,2 % (49/372) und 3,5 % (13/372) waren \geq Grad 3. Bei wenigen Patienten (2,4 % oder 9/372) war eine Unterbrechung der Behandlung bzw. eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 0,8 % (3/372) der Patienten führten Blutungsereignisse zum Absetzen der Behandlung. Die häufigsten Blutungsereignisse waren Hämaturie bei 2,7 % (10/372) der Patienten, Hämatochezie bei 2,7 % (10/372) und Rektalblutung bei 2,2 % (8/372). Zu einer letalen Blutung aus einem Magengeschwür mit Multiorganversagen als begleitender Todesursache kam es bei einem Patienten. Zu einer Hirnblutung/intrakraniellen Blutung kam es bei 1,3 % (5/372) der Patienten, mit letalem

Ausgang bei 4 Patienten. Die zuletzt genannten Ereignisse traten bei Vorliegen von neuen oder progressiven Hirnmetastasen auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurden Blutungsereignisse bei 6,6 % (17/257) der Patienten beobachtet; 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad-3/4-Ereignisse.

Hypertonie

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom- und NSCLC-Patienten wurden Fälle von Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Venöse Thromboembolien

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom- und NSCLC-Patienten wurden Fälle von VTE berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Pankreatitis

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP wurde über einen, meist asymptomatischen Anstieg, der Pankreasenzyme berichtet. Bei 4,0 % (15/372) bzw. 7,8 % (29/372) der Patienten wurde ein Anstieg der Amylase- und Lipase-Werte festgestellt. Eine Pankreatitis wurde bei 0,8 % (3/372) der Patienten beschrieben. Bei allen drei Patienten traten Grad-3-Ereignisse auf. Bei 0,3 % (1/372) der Patienten führte die Pankreatitis zu einer Unterbrechung der Behandlung.

Dermatologische Reaktionen

Hautausschlag

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP trat bei 20,4 % (76/372) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung, bei 1,1 % (4/372) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,8 % (3/372) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen der Behandlung und bei 2,4 % (9/372) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

In der gepoolten Encorafenib -300-Population trat bei 43,3 % (94/217) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung; bei 4,6 % (10/217) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,5 % (1/217) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen und bei 7,4 % (16/217) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

*Palmar-Plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)**Melanom und NSCLC*

In der Combo-450-ISP trat bei 5,1 % (19/372) der Patienten ein PPES auf. Alle PPES-bezogenen Nebenwirkungen wurden mit Grad 1 (2,7 %) oder Grad 2 (2,4 %) angegeben. Bei 1,1 % der Patienten (4/372) wurde die Behandlung unterbrochen bzw. eine Dosisanpassung durchgeführt.

Im Combo-300-Arm in Teil 2 der Zulassungsstudie wurde ein PPES bei 3,9 % (10/257) der Patienten, mit Grad 3 bei 0,4 % (1/257) beobachtet.

In der gepoolten Encorafenib-300-Population wurde ein PPES bei 51,6 % (112/217) der Patienten berichtet. Die meisten Ereignisse hatten eine milde bis moderate Ausprägung: Grad 1 bei 12,4 % (27/217) der Patienten, Grad 2 bei 26,7 % (58/217) und Grad 3 bei 12,4 % (27/217). Das PPES führte bei 4,1 % der Patienten (9/217) zum Abbruch und bei 23,0 % (50/217) zu einer Unterbrechung der Behandlung oder zu einer Dosisanpassung.

*Akneiforme Dermatitis**Melanom und NSCLC*

Bei Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurden Fälle von akneiformer Dermatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

*Photosensitivität**Melanom und NSCLC*

In der Combo-450-ISP wurde bei 4,3 % (16/372) der Patienten eine Photosensitivität beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1-2 angegeben, wobei Grad 3 bei 0,3 % (1/372) der Patienten berichtet wurde und keines der Ereignisse zum Absetzen der Behandlung führte. Bei 0,3 % (1/372) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib-300-Population wurde bei 4,1 % (9/217) der Patienten eine Photosensitivität festgestellt. Alle Ereignisse wiesen einen Grad 1/2 auf. Keines der Ereignisse erforderte einen Behandlungsabbruch, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisanpassung.

*Gesichtslähmung**Melanom und NSCLC*

In der Combo-450-ISP traten bei 0,8 % (3/372) der Patienten Gesichtslähmungen auf, einschließlich Grad 3 bei 0,3 % (1/372). Die Ereignisse waren reversibel, und keines der Ereignisse führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 0,3 % (1/372) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib-300-Population wurde bei 7,4 % (16/217) der Patienten eine Gesichtslähmung beobachtet. Die meisten Ereignisse hatten eine milde bis moderate

Ausprägung: Grad 1 bei 2,3 % (5/217); Grad 2 bei 3,7 % (8/217) und Grad 3 bei 1,4 % (3/217) der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer Gesichtslähmung betrug 0,3 Monate (Spanne: 0,1 bis 12,1 Monate). Sie war im Allgemeinen reversibel und führte bei 0,9 % (2/217) der Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Bei 3,7 % (8/217) wurde von einer Unterbrechung der Behandlung oder Dosisanpassung und bei 5,1 % (11/217) von einer symptomatischen Behandlung einschließlich Kortikosteroiden berichtet.

CK-Anstieg und Rhabdomyolyse

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom- und NSCLC-Patienten sind CK-Anstiege sowie Fälle einer Rhabdomyolyse aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Nierenfunktionsstörungen

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP wurde bei 9,4 % (35/372) der Patienten ein leichter, asymptomatischer Anstieg des Kreatininspiegels im Blut, zumeist Grad 1, festgestellt. Die Häufigkeit von Grad-3/4-Anstiegen betrug 0,8 % (3/372). Ereignisse von Nierenversagen, einschließlich einer akuten Nierenschädigung, Nierenversagen und einer Niereninsuffizienz, wurden bei 3,5 % (13/372) der mit Encorafenib und Binimetinib behandelten Patienten berichtet, Grad-3/4-Ereignisse zeigten sich bei 1,9 % (7/372) der Patienten. Nierenversagen war generell nach einer Unterbrechung der Behandlung, einer Rehydratation bzw. nach Anwendung anderer allgemein unterstützender Maßnahmen reversibel.

Abnormale Leberwerte

Melanom und NSCLC

Die Häufigkeiten der in der Combo-450-ISP festgestellten abnormalen Leberwerte sind nachstehend aufgeführt:

- Anstieg der Transaminasen: 16,4 % (61/372) insgesamt – 6,5 % (24/372) Grad 3
- Anstieg der GGT: 11,3 % (42/372) insgesamt – 6,7 % (25/372) Grad 3-4

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, betragen die Häufigkeiten der abnormalen Leberwerte:

- Anstieg der Transaminasen: 13,2 % (34/257) insgesamt – 5,4 % (14/257) Grad 3-4
- Anstieg der GGT: 14,0 % (36/257) insgesamt – 4,7 % (12/257) Grad 3-4

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP wurde bei 41,7 % (155/372) der Patienten eine Diarrhoe beobachtet. Bei 3,8 % (14/372) dieser Patienten zeigte sich ein Grad-3/4-Ereignis. Bei 0,8 % der Patienten führte die Diarrhoe zum Behandlungsabbruch, bei 8,1 % zu einer Behandlungsunterbrechung oder zu einer Dosisanpassung.

Obstipation trat bei 24,7 % (92/372) der Patienten auf und wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben. Abdominalschmerzen wurden bei 28,5 % (106/372) der Patienten beobachtet. Bei 2,2 % (8/372) dieser Patienten zeigte sich ein Grad-3-Ereignis. Übelkeit trat bei 46,0 % (171/372) der Patienten auf und wurde bei 3,0 % (11/372) der Patienten als Grad 3 eingestuft. Erbrechen trat bei 31,2 % (116/372) der Patienten auf und wurde bei 1,9 % (7/372) als Grad 3 eingestuft.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde Übelkeit bei 27,2 % (70/257) der Patienten beobachtet, Grad-3-Ereignisse zeigten sich bei 1,6 % (4/257). Erbrechen trat bei 15,2 % (39/257) der Patienten auf, Grad-3-Ereignisse zeigten sich bei 0,4 % (1/257). Diarrhoe trat bei 28,4 % (73/257) der Patienten auf, Grad-3-Ereignisse wurden bei 1,6 % (4/257) der Patienten beobachtet.

Anämie

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP wurde bei 23,1 % (86/372) der Patienten eine Anämie festgestellt; 7,0 % (26/372) der Patienten hatten Grad-3/4-Ereignisse. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab; bei 3,2 % (12/372) war eine Behandlungsunterbrechung oder eine Dosisanpassung erforderlich.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde bei 9,7 % (25/257) der Patienten eine Anämie beobachtet, 2,7 % (7/257) der Patienten zeigten Grad-3/4-Ereignisse.

Kopfschmerzen

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP traten Kopfschmerzen bei 18,8 % (70/372) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 1,1 % (4/372).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurden Kopfschmerzen bei 12,1 % (31/257) der Patienten festgestellt, 0,4 % (1/257) der Patienten zeigte ein Grad-3-Ereignis.

Fatigue

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP trat bei 48,1 % (179/372) der Patienten eine Fatigue auf, 4,3 % (16/372) der Patienten zeigten ein Grad 3- oder -4-Ereignis.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde bei 33,5 % (86/257) der Patienten eine Fatigue beobachtet, 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad-3/4-Ereignisse.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Melanom und NSCLC

Bei Patienten, die mit der Combo-450-ISP behandelt wurden (n=372), waren 230 Patienten (61,8 %) jünger als 65 Jahre, 107 Patienten (28,8 %) waren 65-74 Jahre alt und 35 Patienten (9,4 %) waren älter als 75 Jahre. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten keine Unterschiede festgestellt mit Ausnahme von Durchfall und Juckreiz, die bei älteren Patienten häufiger auftraten.

In der Altersuntergruppe der Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren wurden Nebenwirkungen \geq Grad 3 (62,9 % vs. 47,5 %), Nebenwirkungen (alle Grade), die eine Dosisänderung eines Studienmedikaments erforderten (60,0 % vs. 48,1 %) oder die zum Abbruch der Behandlung führten (25,7 % vs. 7,4 %), häufiger gemeldet als bei Patienten < 75 Jahren. Zu den am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren häufiger auftraten als bei Patienten im Alter von < 75 Jahren, gehörten Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Anämie.

Überdosierung

Symptome

Bei Encorafenib-Dosierungen zwischen 600 und 800 mg einmal täglich trat bei 3 von 14 Patienten eine Nierenfunktionsstörung (Hyperkreatinämie Grad 3) auf. Die höchste Dosis wurde infolge eines Dosierungsfehlers bei einem Patienten verabreicht, der an einem Tag eine Dosis von zweimal 600 mg (Gesamtdosis 1200 mg) einnahm. Die von diesem Patienten berichteten Nebenwirkungen waren folgende Grad-1-Ereignisse: Übelkeit, Erbrechen und verschwommenes Sehen; alle Ereignisse klangen wieder ab.

Behandlung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung.

Da Encorafenib in moderatem Ausmaß an Plasmaproteine bindet, ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Encorafenib-Überdosierung wahrscheinlich unwirksam. Ein Antidot für Encorafenib ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Encorafenib unterbrochen werden. Insbesondere die Nierenfunktion aber auch andere Nebenwirkungen sollten überwacht werden. Gegebenenfalls sind eine symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen anzuwenden.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Art und Inhalt des Behältnisses***Braftovi 50 mg Hartkapseln***

Jede Packung enthält entweder 28x1 oder 112x1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium/PET/Papier.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Braftovi 75 mg Hartkapseln

Jede Packung enthält entweder 42x1 oder 168x1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium/PET/Papier.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Anhang II-B der deutschsprachigen (EU) Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) von Braftovi hin [1].

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

Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Braftovi wieder. Darin sind die folgenden Bedingungen und Auflagen formuliert:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (*periodic safety update reports* [PSUR])

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste; *European Union reference dates*) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*marketing authorisation holder* [MAH]) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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

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

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sind hingegen in Anhang II-D („*Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels*“) der aktuellen SmPC formuliert; ein Anhang IV liegt nicht vor.

Anhang II-D**Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben zum Risk-Management-Plan wurden der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für Braftovi® (Encorafenib) entnommen [2].

Der Risikomanagementplan beschreibt wichtige Risiken von Braftovi und wie diese Risiken minimiert werden können, ferner wie weitere Informationen zu Risiken und Unsicherheiten von Braftovi in Erfahrung gebracht werden können (fehlende Informationen).

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage von Braftovi enthalten wichtige Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten über die Anwendung von Braftovi.

Die vorliegende Zusammenfassung des RMP zu Braftovi ist in Zusammenhang mit all diesen Informationen zu sehen, einschließlich des Bewertungsberichts und dessen Zusammenfassung in leicht verständlicher Sprache, die Teil des EPAR sind.

Wichtige neue Sicherheitsbedenken oder Änderungen der bestehenden werden in die Aktualisierungen des RMP von Braftovi aufgenommen.

I. Das Medikament und sein Verwendungszweck

Braftovi ist in Kombination mit Mektovi bei erwachsenen Patienten mit einem nicht resezierbarem oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen (siehe SmPC für die vollständige Indikation). Der Wirkstoff von Braftovi ist Encorafenib und derjenige von Mektovi ist Binimetinib. Beide werden auf oralem Wege verabreicht.

Braftovi ist in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, zugelassen. Cetuximab wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Braftovi ist in Kombination mit Mektovi für die Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation vorgeschlagen. Beide Medikamente werden auf oralem Wege verabreicht.

Braftovi ist nicht für die Anwendung als Monotherapie zugelassen.

Weitere Informationen zur Bewertung von Braftovi in Kombination mit Mektovi oder Cetuximab sind im EPAR für Braftovi dargestellt, einschließlich der Zusammenfassungen in einfacher Sprache, die auf der Website der EMA unter dem Link <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi> verfügbar sind.

II. Mit dem Arzneimittel verbundene Risiken und Maßnahmen zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken

Im Folgenden werden wichtige Risiken von Braftovi in Kombination mit Mektovi oder Cetuximab, Maßnahmen zur Minimierung solcher Risiken und vorgeschlagene Studien, mit denen mehr über die Risiken von Braftovi in Kombination mit Mektovi oder Cetuximab in Erfahrung gebracht werden soll, dargestellt.

Zu den Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel identifizierten Risiken gehören:

- spezifische Informationen wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Ratschläge zur korrekten Anwendung, in der Packungsbeilage und der SmPC, die sich an Patienten und Angehörige von Gesundheitsberufen richten;
- wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels;
- die zugelassene Packungsgröße - die Menge des Arzneimittels in einer Packung ist so gewählt, dass eine korrekte Anwendung des Arzneimittels gewährleistet ist;
- der rechtliche Status des Medikaments - die Art und Weise, wie ein Medikament an die Öffentlichkeit abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Rezept), kann zur Minimierung seiner Risiken beitragen.

Alle diese Maßnahmen stellen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung dar.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen erhoben und regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertungen des *periodic safety update reports/periodic benefit-risk evaluation reports* (PSUR/PBRER), damit bei Bedarf Sofortmaßnahmen und Aktualisierungen vorgenommen werden können. Diese Maßnahmen stellen Routineaktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz dar.

Wenn wichtige Informationen, die sich auf die sichere Anwendung von Braftovi auswirken können, noch nicht verfügbar sind, werden sie weiter unten unter „Fehlende Informationen“ aufgeführt (siehe Tabelle 3-19).

II.A Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

Wichtige Risiken von Braftovi in Kombination mit Mektovi oder Cetuximab sind Risiken, die Risikomanagement-Maßnahmen zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher eingenommen werden kann.

Wichtige Risiken können als identifizierte oder potenzielle Risiken eingestuft werden.

Bei den *identifizierten* Risiken handelt es sich um Risiken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung von Braftovi als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Mektovi oder Cetuximab hinreichend nachgewiesen ist.

Potenzielle Risiken sind Risiken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Braftovi als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Mektovi oder Cetuximab auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang jedoch noch nicht nachgewiesen wurde und einer weiteren Bewertung bedarf.

Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen über die Sicherheit von Braftovi als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Mektovi oder Cetuximab, die derzeit fehlen und erhoben werden müssen.

Die folgenden wichtigen Risiken sind spezifisch für Encorafenib, unabhängig von der Indikation für die Anwendung:

Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken in Bezug auf Encorafenib

Wichtige identifizierte Risiken	Sekundäre Hautneoplasien: kutanes Plattenepithelkarzinom und neues primäres Melanom
Wichtige potenzielle Risiken	QT-Verlängerung
	Nicht-kutane bösartige Erkrankungen mit RAS-Mutation
	Überexposition aufgrund der gleichzeitigen Anwendung mit starken und moderaten CYP450 3A4-Inhibitoren
	Überdosierung bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

II.B. Zusammenfassung der wichtigsten Risiken und fehlenden Informationen

Wichtiges identifiziertes Risiko für Encorafenib: sekundäre Hautneoplasien: Plattenepithelkarzinome der Haut und neue primäre Melanome	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Sekundäre Hautneoplasien einschließlich cuSCC und neue primäre Melanome stellen einen bekannten Klasseneffekt bei der Anwendung von BRAF-Inhibitoren dar. CuSCC und neue primäre Melanome wurden auf Grundlage der klinischen Studiendaten als unerwünschte Arzneimittelwirkung einer Encorafenib-Monotherapie identifiziert.

Risikofaktoren und Risikogruppen	Bei mit Vemurafenib und Dabrafenib behandelten Patienten wurde ein Zusammenhang mit höherem Alter (≥ 65 Jahre) festgestellt sowie bei mit Vemurafenib behandelten Patienten ein Zusammenhang mit früherem Hautkrebs und chronischer Sonnenexposition.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Empfehlungen zur Änderung der Dosis in Abschnitt 4.2 der SmPC.</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC und im relevanten Abschnitt der Packungsbeilage (<i>patient information leaflet</i> [PIL]).</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der SmPC und dem relevantem Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Die Anwendung ist Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs vorbehalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>
Wichtiges identifiziertes Risiko für Encorafenib: QT-Verlängerung	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>Die QT-Verlängerung ist ein Klasseneffekt bei BRAF-Inhibitoren. Für Encorafenib deutet die ermittelte mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) für die hERG-Hemmung (<i>human ether-à-go-go-related gene</i>) auf eine unwahrscheinliche Wirkung von Encorafenib auf die QT-Verlängerung hin, und es wird kein klinisches Risiko für eine QT-Verlängerung prognostiziert. Die Ergebnisse der Sicherheitspharmakologie deuten darauf hin, dass die Verabreichung von Encorafenib bei einer klinisch relevanten Dosis zu einer geringfügigen Verlängerung des QTc-Intervalls und einem leichten Anstieg der Herzfrequenz führen kann. Geringe Verlängerungen des QTc-Intervalls und leichte Erhöhungen der Herzfrequenz waren in der Enco 300-Population zu beobachten.</p> <p>Aufgrund des theoretischen Risikos klinischer Komplikationen (Torsades de pointes, ventrikuläre Arrhythmie) infolge einer anhaltenden QT-Verlängerung wird der Klasseneffekt QT-Verlängerung als möglich angesehen.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Zu den Risikofaktoren für Torsade de pointes gehören neben einem QTc-Intervall von >500 ms oder einem Anstieg von >60 ms gegenüber dem Ausgangswert auch eine unkorrigierte Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie, ein langes QT-Syndrom und eine gleichzeitige Therapie mit mehreren QTc-Intervall-verlängernden Medikamenten.</p> <p>Weitere Risikofaktoren für Torsade de pointes sind</p>

	akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz mit verminderter Auswurfraction, Diuretikatherapie, Alter ≥ 65 Jahre, weibliches Geschlecht, plötzlicher Herztod in der Familienanamnese bei < 50 Jahren, Herzerkrankungen und Arrhythmie oder Bradykardie in der Vorgeschichte.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Empfehlungen zur Änderung der Dosis in Abschnitt 4.2 der SmPC.</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC und dem relevanten Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Die Anwendung ist Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs vorbehalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>
Wichtiges identifiziertes Risiko für Encorafenib: Nicht-kutane bösartige Erkrankungen mit RAS-Mutation	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Wie im Fall anderer BRAF-Inhibitoren und aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib bösartige Erkrankungen im Zusammenhang mit einer RAS-Mutation fördern, die mit der Aktivierung von RAS durch eine Mutation oder andere Mechanismen zusammenhängen. Aus den gepoolten Sicherheitsdaten des klinischen Entwicklungsprogramms wurden keine Fälle von nicht-kutanen bösartigen Erkrankungen mit RAS-Mutation, die möglicherweise mit Encorafenib in Verbindung stehen, identifiziert; aufgrund der Schwere dieses Risikos einer Klassenwirkung wird das nicht-kutane Karzinom jedoch als wichtiges potenzielles Risiko eingestuft.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Empfehlungen zur Änderung der Dosis in Abschnitt 4.2 der SmPC.</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC und dem relevanten Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>

Wichtiges identifiziertes Risiko für Encorafenib: Überexposition aufgrund der gleichzeitigen Anwendung mit starken und moderaten CYP450 3A4-Inhibitoren	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Encorafenib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Auf Grundlage der PK-Daten war die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren während der klinischen Studien nicht zulässig. Die gleichzeitige Verabreichung von Encorafenib und starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Encorafenib-Exposition und einem potenziellen Anstieg der Toxizität führen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zu den Risikofaktoren gehören jegliche Beschwerden, welche die Einnahme von starken (Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol, Grapefruitsaft usw.) oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Diltiazem, Delavirdin, Amprenavir und Imatinib) erfordern, ohne dass die Möglichkeit einer Alternativtherapie besteht.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Warnhinweis in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC und den relevanten Abschnitten der Packungsbeilage.</p> <p>Diskussion in Abschnitt 4.5 der SmPC.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Die Anwendung ist Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs vorbehalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>
Wichtiges identifiziertes Risiko für Encorafenib: Überdosierung bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>Die Ergebnisse einer speziellen klinischen Studie deuten auf eine um 25 % höhere Gesamtexposition gegenüber Encorafenib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion hin. Dies entspricht einem Anstieg der Exposition mit ungebundenem Encorafenib um 55 %.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung klinisch nicht untersucht. Da Encorafenib hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt und ausgeschieden wird, kann die Exposition bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung gemäß Physiologie-basierter Pharmakokinetik (PBPK)-Modellierung stärker ansteigen als bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung. Bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.</p>

Risikofaktoren und Risikogruppen	Risikofaktoren für Leberfunktionsstörungen sind die aus der Routinepraxis bekannten Faktoren wie Patienten mit einer Vorschädigung der Leber unabhängig von der Ätiologie, gleichzeitigen hepatobiliären Erkrankungen / Störungen und gleichzeitiger Einnahme hepatotoxischer Mittel. Patienten mit massiven Lebermetastasen und damit einhergehender mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung sind in der Regel keine Kandidaten für die Kombinationsbehandlung in der Erstlinienbehandlung.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Empfehlungen zur Änderung der Dosis in Abschnitt 4.2 der SmPC und dem relevanten Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC und dem relevanten Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Die Anwendung ist Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs vorbehalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>
Fehlende Informationen für Encorafenib: Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Empfehlungen zur Änderung der Dosis in Abschnitt 4.2 der SmPC.</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC und dem relevanten Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Die Anwendung ist Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs vorbehalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

II.C. Entwicklungsplan nach der Zulassung

II.C.1 Studien, die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind

Keine.

II.C.2 Weitere Studien im Entwicklungsplan nach der Zulassung

Keine.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Zu 3.4.1

Die Angaben zu den Anforderungen stammen aus Anhang I der deutschsprachigen (EU) Produktinformation [1].

Zu 3.4.2

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden Anhang II-B und II-C der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen [1].

Zu 3.4.3

Für die Anforderungen oder Einschränkungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von Braftovi wurden die Informationen aus Anhang II-E und IV der deutschsprachigen (EU) Produktinformation herangezogen [1].

Zu 3.4.4

Die Informationen zum RMP stammen aus dem EU Risk Management Plan (RMP) zu Encorafenib Version 3.0, *data lock*-Zeitpunkt vom 26. Juni 2023 [2]. Zusätzlich wurden, sofern erforderlich, entsprechende Information aus der aktuell gültigen deutschsprachigen (EU) Produktinformation von Braftovi entnommen [1].

Zu 3.4.5

Nicht zutreffend.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Braftovi (Encorafenib); 19.08.2024.
2. Pierre Fabre Médicament. Risk management plan. Encorafenib. Version 3.0; 13.06.2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus	„Vor der Einnahme von Encorafenib muss bei den Patienten [...] ein fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>V600E-Mutation mittels eines validierten Tests nachgewiesen worden sein.“</p> <p>„Vor der Einnahme von Encorafenib muss bei den Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein validiertes In-vitro-Diagnose-Testverfahren (IVD) vorliegen.“</p> <p>(S. 3, Abschnitt 4.2)</p>	
2	Überwachung hinsichtlich Sehstörungen	<p>„Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.“</p> <p>(S. 10, Abschnitt 4.4)</p>	nein
3	Überwachung hinsichtlich einer Verlängerung des QT-Intervalls	<p>„Aufgrund des potenziellen Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte, einschließlich Magnesium und Kalium, zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren. Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle</p>	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringerung, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (S. 10, Abschnitt 4.4)	
4	Überwachung hinsichtlich kutaner maligner Erkrankungen	„Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden.“ (S. 10, Abschnitt 4.4)	nein
5	Überwachung hinsichtlich nicht-kutaner maligner Erkrankungen	„Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden.“ (S. 11, Abschnitt 4.4)	nein
6	Beobachtung hinsichtlich Leberfunktionsstörungen	„Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.</p> <p>Die Anwendung von Encorafenib muss bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktionstests sowie EKG-Untersuchungen entsprechend der klinischen Indikation.“</p> <p>(S. 11, Abschnitt 4.4)</p>	
7	Bestimmung des Kreatininwertes	„Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden.“	ja
<p>BRAF: <i>rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B</i>; CT: Computertomografisch; EKG: Elektrokardiogramm; Quelle: [1].</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-30 haben den Stand vom 19.08.2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

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

2024/3

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Braftovi (Encorafenib); 19.08.2024.