



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Januar 2025

**Stellungnahme zu einem Verfahren der
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Encorafenib / Binimetinib
(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, fortgeschritten, BRAF V600E Mutation)**

veröffentlicht am 2. Januar 2025

Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1113 und 2024-10-01-D-1114

IQWiG Berichte Nr. 1909

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Binimetinib (Mektovi®) und Encorafenib (Braftovi®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben, Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.3.3. IQWiG Bericht
 - 4.4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Encorafenib / Binimetinib ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz dieser Kombination, jetzt beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Encorafenib / Binimetinib ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis einer BRAF V600E-Mutation. Der G-BA hat drei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie, PD-L1 \geq 50%	Dabrafenib / Trametinib oder CPI als Mono- oder in Kombinationstherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Erstlinie, PD-L1<50%	Dabrafenib / Trametinib oder CPI in Kombinationstherapie			nicht belegt	-
nach Erstlinientherapie	Dabrafenib / Trametinib			nicht belegt	-

CPI – Checkpoint-Inhibitoren

Unsere Anmerkungen sind:

- Pat. mit BRAF V600E-positivem NSCLC bilden eine kleine Subpopulation. Optionen sind die gezielte Therapie mit einer Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor, die Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei hoher PD-L1-Expression und die Immunchemotherapie. Diese Optionen bilden die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PHAROS, eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von Encorafenib / Binimetinib in der Erstlinientherapie und bei vorbehandelten Pat.
- Die Therapie mit Encorafenib / Binimetinib führte zu hohen Remissionsraten, zu langem progressionsfreiem Überleben und zu langen Gesamtüberlebenszeiten. Die Ergebnisse waren besser in der Erstlinientherapie.
- Bei den Nebenwirkungen standen gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 15%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Encorafenib / Binimetinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Encorafenib / Binimetinib wird in dieser Indikation als ‚neues‘ Arzneimittel eingesetzt.

Die Kombination Encorafenib / Binimetinib ist die zweite Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor mit hoher Wirksamkeit beim BRAF V600E-positiven NSCLC. Bei symptomatischen Pat. führt diese Kombination rasch zu einer Remission. Die optimale Therapiesequenz ist unklar. Daten zum direkten Vergleich gegenüber Dabrafenib/Trametinib fehlen, auch bezüglich einer vielleicht niedrigeren Nebenwirkungsrate.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1-3].

3. Stand des Wissens

BRAF-Mutationen werden bei bis zu 2 % aller Pat. mit NSCLC nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte der NSCLC-Pat. liegt eine V600-Mutation vor, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G. Non-*BRAF*-V600-Mutationen sind häufiger mit männlichem Geschlecht und Rauchen assoziiert, auch mit dem Auftreten von ZNS-Metastasen. *BRAF*-Inhibitoren sind beim NSCLC wirksam, gesteigert wird die Wirksamkeit durch die Kombination mit einem MEK-Inhibitor. Zuerst zugelassen wurde die Kombination Dabrafenib / Trametinib. Bei bisher unbehandelten Pat. führte der *BRAF*-Inhibitor Dabrafenib in einer einarmigen Phase-II-Studie in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib zu einer Remissionsrate von 64 % und einer medianen ÜLZ von 24,6 Monaten [4].

Encorafenib ist ein weiterer *BRAF*-, Binimetinib ein weiterer MEK-Inhibitor.

Daten zum Einsatz von Binimetinib / Encorafenib Encorafenib / Binimetinib bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Platin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Monotherapie mit Encorafenib / Binimetinib bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die nicht für Platin-basierte Therapie geeignet sind

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
PHAROS [5] Dossier	NSCLC, fortgeschritten, Erstlinie	-	Encorafenib / Binimetinib	59	74,6 ⁵	24,9	n.e. ⁶
	NSCLC, fortgeschritten, nach Erstlinie	-	Encorafenib / Binimetinib	39	46,2	9,3	30,3

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Ansprechrate, in %; ³ PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit; ⁵ Ergebnis für neue Therapie; ⁶ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Encorafenib / Binimetinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem aktuellen Therapiestandard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Tumoren mit *BRAF* V600E können auf Immuntherapie ansprechen [76], weshalb die Chemo-Immuntherapie oder bei einer PD-L1-Expression

≥50 % neben der Kombinations-Chemo-Immuntherapie die alleinige Immuntherapie ebenfalls sinnvolle Optionen sind.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie PHAROS, eine multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II-Studie mit 98 Pat. Die Verteilung der Pat. ist:

- Erstlinie 59
- nach Erstlinie 39

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von PHAROS. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen Pat., die in der Erstlinie oder nach der Erstlinientherapie behandelt wurde. Während der Median der Überlebenszeit bei der Erstlinie-Pat. noch nicht erreicht war, lag er bei den später behandelten Pat. bei 30,3 Monaten – jeweils projiziert auf 42 Monate.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate / Progressionsfreies Überleben (PFÜ)

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von PHAROS. Encorafenib / Binimetinib führt unvorbehandelten Pat. zu einer Remissionsrate von 75 %, und zu 46 % bei vorbehandelten Pat..

Das mediane progressionsfreie Überleben bei 24,9 Monaten bei unvorbehandelten und bei 9,3 Monaten bei vorbehandelten Pat.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥3 lag bei 70,4%. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse aller Schweregrade waren Übelkeit, Diarrhoe, Fatigue und Erbrechen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Laborbereich waren Anämie, Anstieg der Transaminasen, und Anstieg der Kreatinphosphokinase. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 15%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der IQWiG Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Encorafenib / Binimetinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 Encorafenib / Binimetinib 3

6. Kombinationstherapie

Encorafenib / Binimetinib wird als Kombination von zwei ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Die Kombinationstherapie mit Encorafenib / Binimetinib führte bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis einer Mutation BRAF V600E zu hohen Remissionsraten und zu langen Überlebenszeiten. Die Ergebnisse sind besser bei Einsatz in der Erstlinientherapie im Vergleich zum Einsatz bei vortherapierten Pat. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Vergleichstherapie

In der Versorgung von Pat. in der Erstlinientherapie sind folgende Vergleiche relevant:

- Dabrafenib / Trametinib
- bei PD-L1 $\geq 50\%$: CPI-Monotherapie
- bei allen anderen Situationen: CPI- und Platin-basierte Kombinationstherapie

Für keine dieser klinischen Situationen liegen belastbare Vergleiche vor. Entsprechend kann klinisch nur eine individuelle Entscheidung, auch unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz, getroffen werden. Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung fehlen Daten zur Überlegenheit von Encorafenib / Binimetinib gegenüber den anderen Therapieoptionen.

Nebenwirkungen

Bei der Analyse der Nebenwirkungen sind insbesondere die gastrointestinalen Komplikationen relevant, diese können die Lebensqualität belasten. Art und Intensität der Nebenwirkungen können auch die Wahl der BRAF/MEK-Kombination beeinflussen.

Die Kombination Encorafenib / Binimetinib ist die zweite Kombination aus BRAF- und MEK Inhibitor mit hoher Wirksamkeit beim BRAF V600E-positiven NSCLC. Die optimale Therapiesequenz ist unklar. Bei symptomatischen Pat. führt diese Kombination rasch zu einer Remission.

8. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>

3. Non-small lung cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2025. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Planchard D, Besse B, Groen HJM 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 17:984-993, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
5. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ et al.: Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF^{V600}-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 41:3700-3711, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00774](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00774)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Benoit Krämer (Lungenzentrum, Helios-Klinik Krefeld), Prof. Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.