

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab (Encorafenib + Cetuximab) im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRC) mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRC mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab ▪ Irinotecan ▪ Trifluridin/Tipiracil ▪ 5-Fluorouracil ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien</p>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet keine therapie-naiven Patientinnen und Patienten umfasst sind und dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. für eine primäre oder sekundäre Resektabilität besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab als Vergleichstherapie gewählt, was keiner der vom G-BA festgelegten Optionen entspricht.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRC: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgendermaßen erweitert:

- „Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI) ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab“
 - Erweiterung um „oder Cetuximab oder Panitumumab“
- „Irinotecan“
 - Erweiterung um „± Cetuximab“

Der pU führt die Nutzenbewertung von Encorafenib + Cetuximab gegenüber Cetuximab + FOLFIRI bzw. Cetuximab + Irinotecan als Vergleichstherapie durch.

Die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Der pU gibt unter Verweis auf mehrere Leitlinien an, dass der Ausschluss von Anti-Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Inhibitoren aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie kritisch zu sehen sei, da die Leitlinien ihre Anwendung im Anwendungsgebiet nicht explizit ausschließen. Daraus folgt jedoch nicht, dass die Leitlinien – wie vom pU impliziert – die Anwendung von EGFR-Inhibitoren im Anwendungsgebiet als relevante Therapieoption erachten. In den meisten der vom pU zitierten Leitlinien wird die Wirksamkeit einer Anti-EGFR-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren hinterfragt oder nur dann empfohlen, wenn ein Kirsten-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog(KRAS)-, Neuroblastoma-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog(NRAS)-, oder BRAF-Wildtyp-Tumor vorliegt. Die in Deutschland relevante S3-Leitlinie äußert sich dazu nicht, sieht die Gabe von Anti-EGFR-Substanzen beim Vorliegen einer BRAF-Mutation als Gegenstand einer kontroversen Debatte.

Die Argumentation des pU, wonach EGFR-Inhibitoren im Anwendungsgebiet Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten, ist nicht stichhaltig. Daher wird die vom pU vorgenommene Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht sachgerecht erachtet. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vom pU vorgelegte Studie BEACON CRC ist für die Bewertung nicht geeignet

Der pU legt die 3-armige offene randomisierte Zulassungsstudie BEACON CRC zum Vergleich von Encorafenib + Cetuximab und Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in den Interventionsarmen gegenüber Cetuximab + Irinotecan oder Cetuximab + FOLFIRI im Kontrollarm vor. Diese Studie eignet sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da in ihrem Kontrollarm Cetuximab in Kombination mit Irinotecan oder FOLFIRI gegeben wurde und somit die zweckmäßige

Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, dass die Ergebnisse der Studie BEACON CRC durch die Hinzunahme von Cetuximab im Kontrollarm nicht relevant zugunsten von Encorafenib + Cetuximab verzerrt sind.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Cetuximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation vor. Ein Zusatznutzen von Encorafenib + Cetuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Encorafenib.

Tabelle 3: Encorafenib + Cetuximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan ± Aflibercept oder Ramucirumab oder Bevacizumab ▪ Irinotecan ▪ Trifluridin/Tipiracil ▪ 5-Fluorouracil ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Art und Anzahl der Vortherapien</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet keine therapienaiven Patientinnen und Patienten umfasst sind und dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. für eine primäre oder sekundäre Resektabilität besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Irinotecan + Cetuximab bzw. FOLFIRI + Cetuximab als Vergleichstherapie gewählt, was keiner der vom G-BA festgelegten Optionen entspricht.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.