

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Binimetinib (Mektovi[®])

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 3A

*Kombinationstherapie mit Encorafenib zur Behandlung
von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem
oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-
Mutation*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
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	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib	12
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009).....	21
Tabelle 3-3: M-Klassifikation beim malignen Melanom (AJCC 2009).	23
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland im Jahr 2013.	28
Tabelle 3-5: Prävalenzen des malignen Melanoms im Jahr 2014 nach Geschlecht und Altersgruppe.	28
Tabelle 3-6: Inzidenzen des malignen Melanoms nach Geschlecht und Altersgruppe (2010 – 2014)	29
Tabelle 3-7: Inzidenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2022.....	30
Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms bis 2020.	30
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entsprechend der Aufteilung des G-BA	32
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-15: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet.....	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	69
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung.....	69
Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung.....	70
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei ausgewählten Nebenwirkungen 81

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei sonstigen Nebenwirkungen 84

Tabelle 3-24: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan..... 93

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	American Cancer Society
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B</i>
CK	Kreatinkinase (<i>creatin kinase</i>)
CT	Computertomographie
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozytenantigen-4 (<i>Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4</i>)
cuSCC	Plattenepithelkarzinom der Haut (<i>cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
DDD	Defined Daily Dose
E	Aminosäure-Code: Glutaminsäure
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase (<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>)
EU	Europäische Union
FTC	<i>Federal Trade Commission</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
HSV-1	Herpes simplex-Virus Typ 1
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
K	Aminosäure-Code: Lysin
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lungenembolie

LLN	<i>Lower limit of normal</i>
LVD	Linksventrikuläre Dysfunktion
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
MAP	Mitogen-aktiviertes Protein (<i>Mitogen-activated protein</i>)
MEK	MAPK/ERK-Kinase
mg	Milligramm
NCI CTCAE	<i>National cancer institute common terminology criteria for adverse events</i>
NF1	Neurofibromin
NRAS	<i>Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
PD-1	Programmierter Zelltod Protein-1 (<i>Programmed cell death protein-1</i>)
PFU	Plaque forming unit (Plaque-bildende Einheit)
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
RAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
RAS	<i>Rat sarcoma</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RPED	Ablösung des retinalen Pigmentepithels (<i>retinal pigment epithelial dystrophy</i>)
RVO	Netzhautvenenverschluss (<i>retinal vein occlusion</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
ULN	<i>Upper limit of normal</i>
UV	Ultraviolett
V	Aminosäure-Code: Valin
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Binimetinib ist in Kombination mit Encorafenib (im Weiteren: Encorafenib/Binimetinib) zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom zugelassen [1, 2].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Patienten in der hier genannten Indikation ist

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib
(im Weiteren: Vemurafenib/Cobimetinib)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib
(im Weiteren: Dabrafenib/Trametinib).

Zur Herleitung des Zusatznutzens für Encorafenib/Binimetinib wird die Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie gewählt.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA zu Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie für das Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ hat am 21. März 2018 stattgefunden (Vorgangsnummer 2018-B-003) [3].

Im Rahmen dieses Gesprächs hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

„a.) Bei nicht vorbehandelten Patienten

- Vemurafenib plus Cobimetinib

oder

- Dabrafenib plus Trametinib

b.) Bei vorbehandelten Patienten

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin)“ [3].

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den bisherigen Verfahren zur zielgerichteten Kombinationstherapie für das Anwendungsgebiet nicht-resezierbares oder metastasiertes BRAF-V600 mutiertes Melanom lautete die zVT wie folgt (Beispiel: Dabrafenib/ Trametinib): „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.“ Es wurde durch den G-BA also keine Aufteilung der Patientenpopulation nach Vorbehandlung vorgenommen [4-8]. Das gleiche gilt für die Bewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib [9].

5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO schreibt vor, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die von früheren Verfahren abweichende Festlegung der zVT für Encorafenib/Binimetinib entspricht somit nicht der Verfahrensordnung. Nur eine Änderung des Stands der medizinischen Erkenntnisse würde solch eine Änderung rechtfertigen. Wie die relevanten Leitlinien zeigen, hat zwar ein Wechsel der Standardtherapie von der Vemurafenib-Monotherapie zu den BRAF/MEK-Kombinationstherapien stattgefunden. Es gibt jedoch keine geänderten medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich einer Unterscheidung zwischen Erstlinien- und Zweitlinien-Therapie bei BRAF-mutierten Melanompatienten (s. Abschnitt 4 „Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse“). Daher ist die abweichende Festlegung der zVT für Pierre Fabre nicht nachvollziehbar.

Der G-BA hat die Aufteilung der Patientenpopulation auf Nachfrage von Pierre Fabre damit begründet, dass das Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib, welches sich aus der Studienpopulation der Phase-III-Zulassungsstudie ergibt, sowohl vorbehandelte als auch nicht-vorbehandelte Patienten umfasse und dass die zVT für das genannte Anwendungsgebiet bestimmt werde [3]. Das Anwendungsgebiet laut Fachinformation der Wirkstoffe Encorafenib und Binimetinib stimmt mit demjenigen der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren Vemurafenib, Cobimetinib, Trametinib und Dabrafenib bezüglich der Patientenpopulation überein und umfasst vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten [10-13]. Dennoch wurde bei der

zVT-Definition der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren keine Aufteilung des Anwendungsgebiets nach Vorbehandlung für die frühe Nutzenbewertung vorgenommen. Einziger Unterschied ist, dass im Gegensatz zu den vorherigen Verfahren der BRAF/MEK-Inhibitoren in der Phase-III-Zulassungsstudie von Encorafenib/Binimetinib einige wenige Patienten mit einer Immuntherapie in der nicht-resezierbaren oder metastasierten Situation vorbehandelt waren (8 Patienten [4,2 %] im Interventionsarm; 7 Patienten im Kontrollarm [3,7 %]). Das Design einer Zulassungsstudie ist allerdings *nicht* in den Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT enthalten, da die zVT objektiv auf Basis des Anwendungsgebiets gemäß Fachinformation eines Wirkstoffs bestimmt wird und unabhängig von dessen Studienlage gilt. Eine Unterteilung der Patientenpopulation zur Bestimmung der zVT für Encorafenib/Binimetinib ist medizinisch unbegründet (siehe weiter unten, sowie Abschnitt 4.2 in Modul 4) und steht im Widerspruch zu 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO.

Aus Sicht von Pierre Fabre ist die Aufteilung der Patientenpopulation in vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten unnötig, da sich für beide Patientengruppen dieselbe zVT ergibt. Die zVT für Encorafenib/Binimetinib lautet daher für das gesamte Anwendungsgebiet des „nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation“ zusammenfassend wie folgt:

- Vemurafenib plus Cobimetinib
- oder
- Dabrafenib plus Trametinib

Mit der Bestimmung dieser zVT folgt Pierre Fabre dem G-BA dahingehend, dass eine Vemurafenib-Monotherapie nicht mehr zweckmäßig ist und die zVT daher „Vemurafenib/ Cobimetinib oder Dabrafenib/Trametinib“ lautet, erachtet jedoch aus der nachfolgenden Herleitung die Unterteilung der Population nach Vorbehandlung als nicht nachvollziehbar und medizinisch unbegründet:

1. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Im Anwendungsgebiet nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600 Mutation sind folgende Arzneimittel zugelassen:

- Cobimetinib (nur in Kombination mit Vemurafenib) [12]
- Vemurafenib (als Monotherapie) [13]
- Trametinib (als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib) [11]
- Dabrafenib (als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib) [10]
- Ipilimumab (als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab) [14]
- Nivolumab (als Monotherapie und in Kombination mit Ipilimumab) [16]

- Pembrolizumab (nur als Monotherapie) [15]
- Talimogen Laherparepvec (nur im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) [17]

Des Weiteren sind die Zytostatika Dacarbazin [18] und Lomustin [19] zugelassen, die in der Vergangenheit als Therapiestandard galten. Da sie inzwischen jedoch keine geeignete Therapiealternative mehr darstellen, werden sie als mögliche zVT nicht weiter berücksichtigt. Diesbezüglich folgt Pierre Fabre der Darstellung des G-BA [3].

Ebenso hat sich die Erkenntnislage zur Ipilimumab-Monotherapie geändert. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird betont, dass andere Immun-Checkpoint-Inhibitoren gegenüber einer Monotherapie mit Ipilimumab überlegen sind [20]. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz schließt der G-BA bei der Bewertung von Ipilimumab vom 03.08.2018 die Ipilimumab-Monotherapie als zVT für Erwachsene aus [21]. Aus den gleichen Gründen wird die Ipilimumab-Monotherapie hier nicht weiter als mögliche zVT berücksichtigt.

Folglich werden diese ausgeschlossenen Arzneimittel auch in der Kostendarstellung dieses Dossiers nicht weiter aufgeführt (Abschnitt 3.3).

2. Nicht-medikamentöse Behandlungen im Anwendungsgebiet

Gemäß den Ausführungen des G-BA kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung in Form von Resektion und/oder Strahlentherapie nicht in Betracht [3]. In dieser Hinsicht folgt Pierre Fabre der Darstellung des G-BA [3].

3. Beschlüsse und Bewertungen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung

Im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib (erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten BRAF-V600-mutiertem Melanom) liegen diverse Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung des G-BA vor, die hier tabellarisch dargestellt sind.

Tabelle 3-1: Übersicht über die Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib

Verfahren [Nr.]	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Beschlussdatum
Vemurafenib [D-029] [8]	Dacarbazin	beträchtlich	06.09.2012
Vemurafenib (Neubewertung) [D-074] [7]	Dacarbazin	beträchtlich	06.03.2014
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib [D-196] [4]	Vemurafenib	beträchtlich	07.01.2016
Dabrafenib [D-076] [22]	Vemurafenib	nicht belegt	03.04.2014
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib [D-182] [6]	Vemurafenib	beträchtlich	17.03.2016

Verfahren [Nr.]	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Beschlussdatum
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (A) oder als Monotherapie (B) [D-183] [5]	Vemurafenib	A: beträchtlich B: nicht belegt	17.03.2016
<i>Von den folgenden Verfahren wird nur das Teilanwendungsgebiet „nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation“ dargestellt:</i>			
Ipilimumab (1. Linie) [D-090] [23]	Vemurafenib	Nicht belegt	02.08.2014
Nivolumab [D-176] [24]	Vemurafenib	Nicht belegt	07.01.2016
Pembrolizumab [D-186] [25]	Vemurafenib	Nicht belegt	04.02.2016
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [D-241] [26]	Vemurafenib <i>oder</i> Vemurafenib + Cobimetinib <i>oder</i> Dabrafenib + Trametinib	Nicht belegt	15.12.2016
Talimogen Laherparepvec (T-Vec) [D-237] [27]	Vemurafenib <i>oder</i> Vemurafenib + Cobimetinib <i>oder</i> Dabrafenib + Trametinib	Nicht belegt	15.12.2016

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung von Januar bzw. März 2016 zeigen, dass die Kombinationstherapien Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib der Monotherapie mit Vemurafenib überlegen sind und in beiden Fällen ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben wurde (siehe Tabelle 3-1). Obwohl bereits zu diesem Zeitpunkt Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Melanom vorlagen, in denen nach Vorbehandlungsstatus der Patienten unterteilt wurde (z. B. Januar 2016, Nivolumab [24], Ipilimumab [23, 28]), wurde bei Vemurafenib/Cobimetinib bzw. Dabrafenib/Trametinib nicht nach Vorbehandlung unterschieden. Da für Encorafenib/Binimetinib die Ausgangssituation dahingehend also unverändert ist und es keine neue Evidenz gibt, die eine Aufteilung notwendig macht, ist auch hier eine Unterteilung des Anwendungsgebiets nicht angebracht.

Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab, Ipilimumab/Nivolumab-Kombinationstherapie, und Talimogen laherparepvec (T-Vec) gegenüber BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren wurde für Patienten mit BRAF-V600-Mutation, unabhängig von der Therapielinie, nicht durch klinische Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit BRAF-V600-Mutation keinerlei Evidenz vorgelegt. Auch für Pembrolizumab ist im Ergebnis der Nutzenbewertung für nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutiertem Tumor ein Zusatznutzen nicht belegt. Für vorbehandelte Patienten konnte dagegen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

und der jeweiligen Vortherapie festgestellt werden. Eine separate Auswertung von vorbehandelten BRAF-V600-mutierten Patienten hat allerdings nicht stattgefunden und die Mehrheit der untersuchten Patienten (> 75 %) wies keine BRAF-V600-Mutation auf.

Auf Basis der verfügbaren Ergebnisse der oben beschriebenen Nutzenbewertungsverfahren scheiden somit – aufgrund der fehlenden Evidenz für diese Patientenpopulation, sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation – die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab sowie Ipilimumab als zVT aus. Das gleiche gilt für T-Vec.

4. Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde eine umfassende Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT seitens des G-BA erstellt, um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse darzulegen [29].

Gemäß der Ausführung des G-BA in der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 21.03.2018 wird unter Berücksichtigung der vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren sowie der Therapieempfehlungen in aktuellen Leitlinien, hier insbesondere die aktuelle S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, den BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren ein evidenzbasiert eindeutig höherer Stellenwert gegenüber den weiteren Therapieoptionen, insbesondere gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitoren, für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation beigemessen [3].

Doch auch für vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird in der S3-Leitlinie hervorgehoben, dass „keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren“ vorliegen [20], sodass aus Sicht von Pierre Fabre davon auszugehen ist, dass die BRAF/MEK-Kombinationen für alle Patienten mit BRAF-V600-Mutation, unabhängig von der Therapielinie, einen evidenzbasiert höheren Stellenwert haben.

Bei einer Aufteilung des Anwendungsgebiets müssen grundsätzlich beide Teilpopulationen für eine Therapie mit einer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination geeignet sein, da ansonsten Encorafenib/Binimetinib keine Therapieoption für diese Patienten wäre und die Teilpopulation somit nicht im Anwendungsgebiet läge. Eine direkt aufeinanderfolgende Behandlung mit zielgerichteten Therapien in der ersten (nicht-vorbehandelte Situation) und zweiten Linie (vorbehandelte Situation) wird in der klinischen Praxis nicht durchgeführt, da eine zielgerichtete Therapielinie aufgrund von Resistenzbildung beendet wird.

Wie bereits molekularbiologisch gezeigt [30], macht ein weiterer gleichsinniger Eingriff in den MAPK-Signalweg nach Resistenzinduktion durch BRAF/MEK-Inhibition keinen Sinn. Entsprechend weisen – nach BRAF/MEK-Inhibition verabreichte – BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen klinisch eine sehr limitierte Wirkung auf. Dies wurde u. a. auch im Rahmen früherer klinischer Prüfungen für die Anwendung von Encorafenib bzw. von Encorafenib/Binimetinib gezeigt [31]. Die Ergebnisse der Phase-2-Studie (LGX818X2109) zu Encorafenib/Binimetinib

zeigen beispielsweise, dass bei BRAF-vortherapierten Patienten deutlich geringere Ansprechraten (bestätigte Gesamtansprechraten: 19,3 % vs. 69,3 %) sowie ein deutlich geringeres medianes progressionsfreies Überleben (3,5 vs. 9,5 Monate) gegenüber nicht-vortherapierten Patienten erreicht werden. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapiealternative der Checkpoint-Inhibition ist somit nach BRAF/MEK-Inhibition in der Erstlinie die Anwendung dieses Therapieprinzips zu erwarten [32].

BRAF/MEK-Inhibitor-vorbehandelte Patienten fallen somit nicht unter das Therapiegebiet von Encorafenib/Binimetinib. Für das vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten kommen daher, wenn überhaupt, nur diejenigen Patienten in Frage, die mit einer Immun-Checkpoint-Therapie vorbehandelt worden sind. Für diese Patienten kann als Folgetherapie aber nur eine der zielgerichteten Therapieoptionen verwendet werden, da Immun-Checkpoint-Therapie aufgrund des gleichen Wirkmechanismus üblicherweise ebenfalls nicht sequentiell angewendet werden.

Zusammenfassung

Die zielgerichteten Therapien Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib sind im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und haben in der frühen Nutzenbewertung des G-BA für die Gesamtpopulation der BRAF-V600-mutierten Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt. In diesen Verfahren wurde das Anwendungsgebiet nicht in Teilpopulationen unterteilt, obwohl zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung dieser Kombinationen im März 2016 bereits Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen waren, die nach verschiedenen Therapielinien separat bewertet wurden (z. B. Januar 2016, Nivolumab [24], Ipilimumab [23, 28]).

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse werden die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen unabhängig von der Therapielinie für BRAF-V600-mutierte Patienten empfohlen. Da die Kombinationstherapien Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib alle nach 5. Kap. § 6 Abs. 3 VerfO festgelegten Kriterien eindeutig erfüllen, stellen diese nach Ansicht von Pierre Fabre die evidenzbasierte zVT für Encorafenib/Binimetinib für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom dar und zwar unabhängig vom Vorbehandlungsstatus der Patienten. Dieses Vorgehen entspricht zudem auch 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ein Beratungsgespräch (2018-B-003) hat am 21.03.2018 stattgefunden. Die Niederschrift des G-BA liegt vor.

Die Angaben zu Kriterium 1-3 wurden der Niederschrift des G-BA [3] und der Synopse des G-BA [29] entnommen. Zusätzlich wurde auf der Homepage des G-BA nach aktuellen Beschlüssen recherchiert.

Für Informationen zu Kriterium 4 wurden die Synopse des G-BA, die Niederschrift des Beratungsgesprächs und die aktuelle deutsche S3-Leitlinie (2018) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 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. Pierre Fabre Médicament (2018): Braftovi[®] 50 mg/75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142207/anx_142207_de.pdf
2. Pierre Fabre Médicament (2018): Mektovi[®] 15 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142204/anx_142204_de.pdf
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-003, Encorafenib und Binimetinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Cobimetinib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Vemurafenib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 - Vemurafenib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum 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 - Cobimetinib. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3803/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_TrG.pdf.
 10. Novartis Europharm Ltd. (2013): Tafinlar® 50 mg Hartkapseln/ Tafinlar® 75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 11. Novartis Europharm Ltd. (2014): Mekinist® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 12. Roche Registration GmbH (2015): Cotellic® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. Roche Registration GmbH (2012): Zelboraf® 240 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2011): Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 15. Merck Sharp & Dohme B.V. (2015): Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 17. Amgen Europe B.V. (2015): Imlygic® 10⁶/10⁸ Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 18. Lipomed GmbH (2010): Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 19. medac (1980): Cecenu® 40 mg Kapsel; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2018): Leitlinie Melanom - S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Langversion 3.1) [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren) [Zugriff: 03.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5162/2018-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-350-TrG.pdf.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Nivolumab. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Pembrolizumab. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3158/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_BAnz.pdf.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Talimogen laherparepvec. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_BAnz.pdf.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 - Ipilimumab. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (Stand: Februar 2018): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-B-003 Encorafenib und Binimetinib.
 30. Amaral T, Sinnberg T, Meier F, Krepler C, Levesque M, Niessner H, et al. (2017): MAPK pathway in melanoma part II-secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990); 73:93-101.
 31. Pierre Fabre Pharma GmbH (2018): Wirksamkeit von BRAF-Inhibitoren.

32. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, et al. (2018): Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990); 91:116-24.

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.

Das maligne Melanom ist ein von den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) ausgehender, maligner Tumor. Es entsteht überwiegend in der Haut. Das maligne Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und mit einem Anteil von mehr als 90 % an allen Hauttumor-bedingten Sterbefällen verantwortlich [1]. Kutane Melanome sind meist bräunliche bis rötliche, bläuliche oder schwärzliche asymmetrische Hautveränderungen. Selten sind sie unpigmentiert (amelanotisches Melanom) [2]. In der WHO-Klassifikation (*World Health Organization*) wird klinisch und histologisch zwischen vier Typen unterschieden [2]: Superfiziell spreitendes Melanom, knotiges/noduläres Melanom, lentigo-maligna Melanom und akrolentiginöses Melanom. Bei der Unterscheidung dieser Melanom-Typen sind vor allem die Lokalisation des Melanoms am Integument sowie das histologische Wachstumsmuster entscheidend; zudem unterscheiden sich diese Typen z.T. auch bezüglich der Altersverteilung sowie der Prognose. Neben diesen vier Formen können auch seltenere Formen auftreten, wie beispielsweise das mukosale Melanom, das Uvea-Melanom, das desmoplastische Melanom sowie Melanome im Bereich der Konjunktiven und der Hirnhäute [2].

Ursache der Erkrankung und Risikofaktoren

Der bekannteste ätiologische Faktor für die Entstehung des malignen Melanoms ist die Ultraviolette (UV)-Strahlung, welche zu Mutationen in Onkogenen und Tumor-Suppressor-Genen führt. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms ist die Gesamtzahl melanozytärer Nävi, die in einigen Fällen auch direkter Melanom-Vorläufer sein können [3]. Zudem spielen genetische Faktoren wie eine positive Familienanamnese und eine genetische Prädisposition sowie exogene Faktoren wie eine bestehende Immunsuppression eine Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung [4].

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter des malignen Melanoms beträgt bei Frauen ca. 60 und bei Männern ca. 64 Jahre. In Deutschland haben sich die altersstandardisierten Erkrankungs-raten bei Männern und Frauen seit den 1970er-Jahren mehr als verfünffacht, doch die Sterberaten haben im gleichen Zeitraum nur bei den Männern leicht zugenommen. Das maligne Melanom gehört mit 94 % bei Frauen und 91 % bei Männern zu den Krebsarten mit den höchsten relativen 5-Jahres-Überlebensraten. Auch die 10-Jahres-Überlebensrate ist mit 93 %

(Frauen) und 90 % (Männer) hoch. Seit der Einführung des Hautkrebs-Screenings im Jahr 2008 werden zwei Drittel aller Melanome in einem noch früheren Stadium entdeckt; ein eigentlich zu erwartender Rückgang fortgeschrittener Tumorstadien ist jedoch bis 2013 noch nicht erkennbar [5].

Die TNM-Klassifikation (Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation) des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) bildet die Grundlage für die Einordnung von Tumoren. Zum Zeitpunkt der Zulassungsstudie von Encorafenib/Binimetinib war die 7. Fassung der AJCC-Klassifikation gültig und wird daher im Folgenden dargestellt [6]. Seit dem 1. Januar 2018 ist die 8. Fassung gültig; diese wird im vorliegenden Dossier jedoch nicht näher erläutert, da die Klassifikation der Krankheitsstadien, der in Modul 4 dargestellten Zulassungsstudie sowie des betreffenden indirekten Vergleichs, auf der damals gültigen 7. Fassung basiert [7, 8]. In der aktualisierten Fassung wird bereits ab Stadium I zwischen Ulzeration und keiner Ulzeration unterschieden und die Ausdehnung der Metastasierung detaillierter unterteilt.

Die AJCC-Stadien-Einteilung erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation wie in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 dargestellt. Als prognostische Faktoren gelten dabei im frühen und lokal fortgeschrittenen Stadium vor allem die vertikale Tumordicke, das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration und der Nachweis von Mikrometastasierung in regionären Lymphknoten [7]. Ferner gelten auch der Gefäßeinbruch des Tumors und das Geschlecht des Patienten (für Männer nachweislich schlechtere Prognose) als wichtige Faktoren in Bezug auf das Metastasierungsrisiko und die Prognose [4]. In der metastasierten Situation weisen Patienten mit Fernmetastasen im Bereich der Haut bzw. des Subkutan-Gewebes oder mit einem supra-regionären Lymphknotenbefall bei insgesamt normalem Serum-Lactatdehydrogenase-(LDH)-Spiegel (Stadium IV-M1a) eine bessere Prognose auf als solche mit viszeralen Metastasen oder erhöhtem LDH-Spiegel (Stadium IV-M1c) [7].

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009).

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknoten-metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumor	Keine	Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine	Keine
	1,01 – 2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01 – 2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01 – 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01 – 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknoten-metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten- oder Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV	-	-	Fernmetastasen
Quelle: modifiziert nach AWMF et al. 2018 [1] (deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 [6])			

Das Stadium III (A–C) umfasst eine heterogene Patientenpopulation, in der die 5-Jahres-Überlebensraten nach Angaben der *American Cancer Society* (ACS) abhängig von der Art der lokoregionalen Metastasierung zwischen 40 % und 78 % liegt [6, 9]. Im Stadium IV ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 15-20 % sehr schlecht [10].

Im Stadium IV werden gemäß AJCC drei Subkategorien unterschieden (Tabelle 3-3). Ein erhöhter Serum-LDH-Spiegel gilt dabei – wie bereits zuvor beschrieben – als einer von mehreren prognostischen Faktoren für eine schlechteres Überleben und wird entsprechend in dieser Subklassifikation berücksichtigt [1]. Insgesamt entwickeln ca. 50 % der Patienten im fortgeschrittenen Stadium symptomatische Hirnmetastasen und etwa 20 % der Patienten mit Fernmetastasen weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des metastasierten Melanoms Hirnmetastasen auf [11]. Diese stellen bei Melanom-Patienten die häufigste Todesursache dar und verursachen zuvor oftmals Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle, Hemi-Symptomatik, akute Blutungen, organisches Psychosyndrom und/oder Hirnnerv-Paresen. Des Weiteren sind häufig Lunge, Leber und Knochen von Fernmetastasen betroffen [1]. Trotz dem eingangs geschilderten, insgesamt sehr guten Gesamtüberleben von Patienten mit malignem Melanom, ist die Prognose speziell für Patienten in der nicht-resezierbaren oder metastasierten Situation nach wie vor sehr schlecht.

Tabelle 3-3: M-Klassifikation beim malignen Melanom (AJCC 2009).

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhtem Serumwert der Laktatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht
Quelle: AWMF et al. 2018 [1] (deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 [6])		

Rolle der BRAF-V600-Mutation

Beim Melanom liegt häufig eine Hyperaktivierung des ERK/MAPK-Signalwegs (*extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase*) vor, der an der Induktion und Regulation des Zellzyklus und an wachstumsfördernden Prozessen beteiligt ist. Dieser Signalweg besteht aus einer Kaskade mehrerer aneinander gereihter Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung nacheinander aktiviert werden. Teil dieses Signalwegs ist die Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B*), die für die Signaltransduktion verantwortlich ist, somit Zellwachstum und -proliferation reguliert und als Onkogen bereits bekannt ist [12, 13]. Ähnlich wie die anderen Isoformen von RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma*), wird BRAF normalerweise durch das vorgeschaltete RAS (*rat sarcoma*) aktiviert. Dies führt zur Aktivierung von MEK (MAPK/ERK-Kinase), welches wiederum die Aktivierung von ERK auslöst [12].

Bei ca. 30 bis 50 % der Patienten mit primärem oder metastasiertem Melanom wird eine BRAF-V600-Mutation nachgewiesen [14-17], die dazu führt, dass der Signalweg konstitutiv aktiviert ist. Die häufigsten Formen der Mutation sind der Austausch an Position V600 von Valin zu Glutaminsäure (BRAF-V600E) sowie von Valin zu Lysin (V600K). Diese Überaktivierung resultiert in einer erhöhten Stimulation und Phosphorylierung der Effektorproteine MEK und ERK, die das Überleben und, die Proliferation der Melanomzellen sowie die Metastasierung und die Tumorbildung und Angiogenese der Tumorzellen begünstigen [12].

Therapieoptionen

Im zu untersuchenden Anwendungsgebiet nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation kommen keine nicht-medikamentösen Therapieoptionen in Frage. Eine Resektion sollte nur durchgeführt werden, wenn perspektivisch eine komplette, d.h. eine R0-Resektion erreicht werden kann und dabei kein inakzeptables funktionelles Defizit zu erwarten ist, positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenanzahl, lange Dauer des metastasenfrenen Intervalls) und wenn andere Verfahren ausgeschöpft oder weniger erfolversprechend sind. Eine Strahlentherapie kann im Sinne einer Einzelfallentscheidung zum Zweck der Palliativbehandlung oder zur lokalen Tumorkontrolle erwogen werden, insbesondere dann, wenn ein operativer Eingriff nicht möglich ist [1]. Generell stellt daher in der vorliegenden Indikation die systemische Behandlung die Therapie der Wahl dar.

Zur systemischen medikamentösen Therapie sind in Deutschland folgende Therapieoptionen zugelassen (s. auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2):

- **Chemotherapie:** Dacarbazin und Lomustin
- **Onkolytische Immuntherapie:** Talimogen laherparepvec (T-VEC)
- **Immuntherapie:** Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab (jeweils als Monotherapie) sowie die Nivolumab/Ipilimumab-Kombinationstherapie
- **Zielgerichtete Therapie:** Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib (jeweils als Monotherapie) sowie die Vemurafenib/Cobimetinib- und Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapien

Chemotherapie

Bis zur Zulassung der ersten BRAF-Inhibitoren galt Dacarbazin als Therapiestandard für Patienten mit metastasiertem Melanom. Die aktuelle S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie empfiehlt inzwischen eine Mono- oder Polychemotherapie aber nur noch dann, wenn andere überlegene Therapieschemata nicht in Frage kommen [1].

Onkolytische Immuntherapie

Im Bereich der onkolytischen Immuntherapie ist Talimogen laherparepvec (Imlygic®) das bislang einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um ein transgenes Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), welches intraläsional appliziert wird. Laut den Angaben der S3-Leitlinie konnte in einer klinischen Studie beobachtet werden, dass nicht-vorbehandelte Patienten mit Stadium IIIB/C- oder IVM1a-Melanom am besten auf diese Therapie ansprechen [1].

Immuntherapie

Laut S3-Leitlinie kommen für die Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Tumor die Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab in Frage [1].

Ipilimumab (Yervoy®) ist ein monoklonaler Antikörper, der den CTLA-4-Rezeptor (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) der T-Zellen blockiert und somit das Immunsystem aktiviert (s. auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Laut der Darstellung in der S3-Leitlinie beträgt das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit Ipilimumab-Therapie, die bereits systemisch vorbehandelt sind, 10 Monate im Vergleich zu 6,4 Monaten bei den Patienten, die eine experimentelle Vakzine-Therapie erhalten [18]. Die S3-Leitlinien merken jedoch ebenfalls an, dass das Ansprechen auf Ipilimumab bis zu 12 Wochen verzögert oder sogar erst Monate nach Therapiebeginn eintreten und dass das Medikament schwere immunvermittelte Nebenwirkungen auslösen kann [1].

Die Anti-PD-1-Antikörper (*programmed cell death-1*) Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®) greifen über eine Blockade des PD-1-Rezeptors gezielt in die direkte Interaktion zwischen T-Zelle und Tumorzelle ein und verhindern somit die Inhibition der

Immunzelle durch die Tumorzelle. Sie gehören deshalb ebenfalls zu den Immun-Checkpoint-Inhibitoren und sind, nach Angaben der S3-Leitlinie, als Monotherapeutika Ipilimumab im Gesamtüberleben überlegen. Darüber hinaus sind die beiden Anti-PD-1-Antikörper als Monotherapie sowie die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab, die ebenso als Therapieoption zulassen ist, der monotherapeutischen Anwendung von Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen [1]. Zurzeit liegen allerdings zum Einsatz der Immun-Checkpoint-Inhibitoren gezielt bei Melanompatienten mit BRAF-V600-Mutation keine aussagekräftigen Daten aus klinischen Studien vor.

Zielgerichtete Therapie

Im Gegensatz zu der Immuntherapie greift die Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren zielgerichtet in den Signalweg der BRAF-V600-Mutation ein. Eine prospektive australische Kohortenstudie zeigt beispielsweise, dass die 1-Jahr-Überlebensrate für Melanompatienten mit BRAF-V600-Mutation, die mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden, signifikant höher ist, als für Patienten, die nicht mit einem BRAF-Inhibitor behandelt werden (83 % vs. 29 %) [19].

Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib wurden lange Zeit als Monotherapeutika in der zielgerichteten Therapie eingesetzt. Dies wird inzwischen nicht mehr empfohlen, da es im Vergleich zur Kombinationstherapie zu einer schnelleren Entwicklung von Resistenzen kommt, in Folge dessen der MAP-Kinase-Signalweg reaktiviert wird [13] (s. auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Eine Metaanalyse von Mai et al. von 2015 bestätigt, dass die Kombinationstherapie aus einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor den betreffenden Monotherapien überlegen ist und sich dies im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben und in der Ansprechrate niederschlägt [20]. Aus diesem Grund sollen gemäß den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie in der zielgerichteten Therapie BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren verabreicht werden [1].

Zielpopulation für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie: Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom

Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie ist für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Für diese Zielpopulation stellt eine zielgerichtete Therapie mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor die von der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (April 2018) empfohlenen Therapieoption dar [1].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Die relative 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit kutanem Melanom liegt in Deutschland bei 93 % (Frauen) bzw. 90 % (Männer). Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Großteil der Melanome in einem frühen Tumorstadium entdeckt wird [5]. Für Patienten im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium (Stadium III-IV) nimmt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Stadium signifikant ab. Im Stadium IVM1a liegt die 1-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 62 %, für IVM1b bei 53 % und für IVM1c bei 33 % [6]. Diese Stadienspezifischen Unterschiede in der Überlebensrate verdeutlichen, dass der Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten in den fortgeschrittenen Stadien und insbesondere in der metastasierten Situation nach wie vor hoch und dass die Prognose für diese Patienten weiterhin schlecht ist.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung in Form von Resektion und/oder Strahlentherapie für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Wie beschrieben, sind diverse medikamentöse Therapien in Deutschland zugelassen, darunter Chemotherapien und Immuntherapien. Diese Therapieansätze unterscheiden sich grundlegend von dem der BRAF- und MEK-Inhibitoren. Bislang liegen zu den Immun-Checkpoint-Inhibitoren nur vereinzelt Studiendaten zur Behandlung BRAF-mutierter Melanome vor, so dass ein Vergleich des Nutzens der Checkpoint-Inhibition versus die zielgerichtete Therapie in dieser Patientenpopulation derzeit kaum möglich ist.

In Deutschland waren bisher die folgenden beiden BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen zugelassen:

- Vemurafenib/Cobimetinib und
- Dabrafenib/Trametinib.

Gemäß der S3-Leitlinie unterscheiden sich diese beiden Kombinationstherapien im Wesentlichen nicht bezüglich Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben [1]. Wie in den Fachinformationen der Wirkstoffe dargestellt, weisen diese aber deutliche, patientenrelevante Unterschiede in Bezug auf ihr Sicherheitsprofil auf [21]. So treten unter der Kombination Vemurafenib/Cobimetinib hohe Raten an Phototoxizität und Arthralgien auf [22-24]. Diese Nebenwirkungen werden mit Dabrafenib und Trametinib deutlich seltener beobachtet; demgegenüber weist die Dabrafenib/Trametinib-Kombination höhere Raten von Pyrexie auf [25-27]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertete der G-BA in beiden Fällen diese Kombinationstherapien gegenüber Vemurafenib-Monotherapie mit „beträchtlich“ [28-30].

Die geschilderte Wirksamkeits- und Sicherheitsdatenlage zu den beiden o.a. zugelassenen BRAF/MEK-Kombinationstherapien weisen auf folgende klinischen Probleme in der Behandlung der betreffenden Melanom-Patienten hin [21, 31, 32]:

- Trotz initial hoher Ansprechraten kommt es bei bis zu 80 % der Patienten innerhalb von 3 Jahren zu einer Resistenzentwicklung und in Folge dessen zur Tumorprogression;
- Häufig treten behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse auf, in deren Folge bei ca. 50 % der Patienten eine Therapieunterbrechung oder -modifikation und bei ca. 15 % der Patienten ein Therapieabbruch notwendig wird, was wiederum zu einer früheren Resistenzentwicklung und eingeschränkter Wirksamkeit beitragen kann.

Trotz des Behandlungsfortschritts in der Therapie des Melanoms, besteht im Anwendungsgebiet des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation somit weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an neuen systemischen Therapieoptionen, der sich wie folgt zusammenfassend darstellen lässt:

- Verbesserte Wirksamkeit vor allem im Sinne eines längeren progressionsfreien und Gesamtüberlebens,
- besseres und länger andauerndes Tumoransprechen (Verzögerung der Resistenzbildung),
- verbesserte Verträglichkeit,
- lange Erhaltung einer adäquaten Lebensqualität.

Dieser Bedarf kann durch den therapeutischen Nutzen, den die Einführung von Encorafenib und Binimetinib – einer neuen Generation der BRAF/MEK-Kombinationstherapie – erfüllt werden [31]. Aufgrund ihrer hohen Ansprechrate mit tiefem Ansprechen und langer Dauer des Ansprechens, des höchsten bislang unter den zielgerichteten Kombinationstherapien beobachteten medianen progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens sowie aufgrund des sehr guten Verträglichkeitsprofils mit niedrigen Phototoxizitäts- und Pyrexieraten [33, 34] spielt die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie eine wichtige Rolle bei der Abdeckung des therapeutischen Bedarfs bei Melanompatienten mit BRAF-V600-Mutation.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Im Folgenden werden zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz Datenquellen herangezogen, die nicht zwischen Krankheitsstadien differenzieren, sondern die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet malignes Melanom abbilden.

Gemäß den in Tabelle 3-4 aufgeführten Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland insgesamt 10.470 Frauen und 10.940 Männer an einem malignen Melanom (gesamt: 21.410 Patienten). Daraus ergibt sich eine jährliche rohe Neuerkrankungsrate von 25,4 Frauen und 27,7 Männern jeweils pro 100.000 Personen. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Erkrankungsrate ab 2013 für beide Geschlechter und alle Altersgruppen liegt die Prognose des RKI für das Jahr 2020 somit bei 10.700 neuerkrankten Frauen und 11.900 Männern. Die 5-Jahres-Prävalenz für das maligne Melanom betrug 48.250 Frauen und 46.400 Männer basierend auf den Daten des Jahres 2013 [5].

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland im Jahr 2013.

Epidemiologische Maßzahl	2013	
	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	10.470	10.940
Rohe Erkrankungsrate ^a	25,4	27,7
Mittleres Erkrankungsalter ^b	59,6	64,2
Altersstandardisierte Rate	19,2	19,9
Relatives 5-Jahres-Überleben	94 %	91 %
Relatives 10-Jahres-Überleben	93 %	90 %
Sterbefälle	1.255	1.787
Rohe Sterberate ^a	3,0	4,5
Mittleres Sterbealter ^b	72,1	70,3
Altersstandardisierte Sterberate	1,7	3,0
5-Jahres-Prävalenz	48.250	46.400
10-Jahres-Prävalenz	80.820	74.490
^a pro 100.000 Personen		
Quelle: Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts [5]		

Als Prävalenz wird hier die Anzahl der lebenden Personen bezeichnet, die zum angegebenen Zeitpunkt am malignen Melanom erkrankt sind. Die 5-Jahres-Prävalenz benennt somit alle Patienten, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre erkrankt sind. Für das maligne Melanom war diese 2014 in etwa gleich hoch wie im Vorjahr 2013 und betrug für Frauen 48.986 bzw. 47.562 für Männer. Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen 1-/2-/3-/5-Jahres-Prävalenzen für 2014 sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Prävalenzen des malignen Melanoms im Jahr 2014 nach Geschlecht und Altersgruppe.

Altersgruppe (Jahre)	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
Frauen				
0 – 44	2.155	4.377	6.412	10.423
45 – 54	2.005	4.075	6.086	10.017

Altersgruppe (Jahre)	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
55 – 64	1.750	3.486	5.195	8.437
65 – 74	1.987	3.958	5.834	9.309
75+	2.151	4.334	6.452	10.800
Gesamt	10.098	20.230	29.979	48.986
Männer				
0 – 44	1.180	2.359	3.348	5.367
45 – 54	1.645	3.225	4.597	7.110
55 – 64	1.960	3.818	5.532	8.661
65 – 74	2.869	5.679	8.226	13.087
75+	2.827	5.715	8.408	13.337
Gesamt	10.481	20.796	30.111	47.562
Quelle: Datenbankabfrage https://www.krebsdaten.de , Stand: 27.02.2018 [35]				

Die geschlechts- und altersgruppenspezifischen Fallzahlen der Neuerkrankten sind für die Jahre 2010 bis 2014 in Tabelle 3-6 abgebildet. Die Darstellung nach Altersgruppen zeigt, dass unabhängig vom Geschlecht die Neuerkrankungsrate mit zunehmenden Alter steigt und die Inzidenz bei Männern und Frauen zwischen 70 und 74 am höchsten ist. Bei Kindern und Jugendlichen (0-14) kommt es nur sehr selten zu Erkrankungen.

Tabelle 3-6: Inzidenzen des malignen Melanoms nach Geschlecht und Altersgruppe (2010 – 2014)

Jahr	Anzahl der Patienten mit Neuerkrankung nach Altersgruppen															
	0 - 14*	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85+
Frauen																
2010	6	77	261	398	433	546	990	1087	855	856	798	1006	1179	775	694	663
2011	2	30	233	422	452	569	934	1123	967	890	899	940	1209	909	745	720
2012	3	29	226	358	421	484	831	1095	1039	875	892	920	1203	899	662	729
2013	3	46	181	371	433	488	819	1154	996	877	926	899	1221	1033	643	721
2014	6	34	149	331	405	428	692	1061	1007	851	926	878	1129	1075	617	724
Männer																
2010	4	43	91	154	243	355	531	726	740	897	1056	1585	1768	1146	753	402
2011	3	34	98	182	212	335	593	765	881	890	1163	1422	1929	1282	836	425
2012	6	21	74	144	201	279	493	742	874	876	1114	1278	1893	1429	826	495
2013	1	30	89	181	203	281	499	833	933	931	1092	1267	1913	1554	926	569
2014	4	16	60	152	206	276	408	776	929	942	1081	1149	1754	1736	846	582
* Die Altersgruppen 0 – 4, 5 – 9 und 10 – 14 wurden hier zusammengefasst zu 0 – 14.																
Quelle: Datenbankabfrage https://www.krebsdaten.de , Stand: 27.02.2018 [36]																

Sowohl bei der Prävalenz als auch bei der Inzidenz des malignen Melanoms war in den Jahren 2013 und 2014 jeweils ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Ab dem Jahr 2011 wurden für das

Anwendungsgebiet malignes Melanom mehrere neue Behandlungsoptionen eingeführt. Die Auswirkung dieser therapeutischen Optionen wird wahrscheinlich erst in den kommenden Jahren erkennbar sein und lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nur schwer abschätzen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte, wird hier die Annahme getroffen, dass die Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2018 mit den Daten der Jahre 2013/2014 vergleichbar sind.

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 Angabe von Quellen.

Das RKI schätzt unter der Annahmen, dass die Erkrankungsrate für beide Geschlechter ab 2013 gleichbleibend ist, für das Jahr 2020 10.700 Neuerkrankungen bei Frauen und 11.900 Neuerkrankungen bei Männern [5]. Unter Berücksichtigung der Inzidenz für das Jahr 2013 (insgesamt: 21.410) und der Prognose des RKI für das Jahr 2020 (insgesamt: 22.600) ergibt sich ein Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms von ca. 170 Patienten pro Jahr (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2022.

	2013	2017	2018	2019	2020	2021	2021	2022
Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr	21.410 ^a	22.090 ^b	22.260 ^b	22.430 ^b	22.600 ^a	22.770 ^b	22.940 ^b	23.110 ^b
^a Quelle: [5]								
^b eigene Schätzung								

Während sich die Inzidenz seit 1970 verfünffacht hat, ist die Sterberate in dieser Zeit nur bei den Männern leicht angestiegen [5]. Bei einer wachsenden Anzahl an Neuerkrankungen und einer nahezu gleichbleibenden Sterberate ist mit einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz zu rechnen. Unter der Berücksichtigung der 5-Jahres-Prävalenz für 2008 (72.516 Patienten) und der 5-Jahres-Prävalenz für 2014 (96.548 Patienten) ergibt sich ein jährlicher Anstieg von ca. 4.000 Patienten. Es ist allerdings zu vermuten, dass aufgrund der Einführung der neuen systemischen Therapieoptionen im Jahr 2011 die Prävalenz heutzutage weniger stark weiter ansteigen wird als in den Jahren zuvor.

Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms bis 2020.

	2008	2014	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Anzahl der Erkrankten pro Jahr	72.516	96.548	108.563 ^a	112.568 ^a	116.573 ^a	120.578 ^a	124.583 ^a	128.588 ^a
Quelle: Datenbankabfrage https://www.krebsdaten.de [37], Stand: 28.02.2018								
^a eigene Schätzung								

Mit der Einführung neuer Therapieoptionen, die einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, wie die zielgerichteten Therapien und Therapiekombinationen, ist anzu-

nehmen, dass es zu einer Verringerung des Sterberisikos kommt [27, 33, 38]. Bei gleichbleibend steigender Inzidenz liegt somit die Vermutung nahe, dass sich dies in einer erhöhten 5-Jahres-Prävalenz widerspiegelt. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass durch verbesserte Maßnahmen zur Früherkennung und neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Risikofaktoren, die hier dargestellten Trends keine genaue Prognose liefern können. Der erwartete Anstieg der Prävalenz ist auch für Melanompatienten mit BRAF-V600-Mutation zu erwarten, da der prozentuale Anteil an Patienten mit BRAF-V600-Mutation sich im Verlauf der Zeit vermutlich nicht ändern wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entsprechend der Aufteilung des G-BA

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 in Kombination mit Binimetinib (gesamt) ^a	2.033	1.758 (Untergrenze)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600- Mutation ^b	1.228	1.062
Vorbehandelt mit BRAF-V600- Mutation ^c	805	696

a: Aus Sicht von Pierre Fabre ist für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird nur ergänzend vorgenommen, um die Vorgaben des G-BA formal zu erfüllen.

b: Basierend auf der Auswertung des ADO-REG: 60,4 % der Patienten mit BRAF-basierter Therapie [39]

c: Basierend auf der Auswertung des ADO-REG: 39,6 % der Patienten mit BRAF-basierter Therapie [39]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Bewertungsverfahren A12-08 vom 13.06.2012 die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation berechnet, auf die sich der G-BA nachfolgend in allen weiteren Verfahren bezogen hat [28-30, 40-44]. Die Berechnung des IQWiG ergab eine Untergrenze von 1.382 GKV-Patienten pro Jahr. Der G-BA hat daraus die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf ca. 1.400 festgelegt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung der Wirkstoffe Dabrafenib/Trametinib – Bewertungsverfahren A15-39 (Dezember 2015) – hat das IQWiG seine Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten für die Indikation nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation aktualisiert. Die Berechnung des IQWiG ergab hier eine Untergrenze von 1.758 GKV-Patienten pro Jahr [45]. Für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird in diesem Dossier auf diese Annahme des IQWiG zurückgegriffen, da die epidemiologischen Zahlen des RKI zur Prävalenz und Inzidenz ebenfalls einen Anstieg der Patientenzahlen nahelegen. Unabhängig vom Vorbehandlungsstatus wird die Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation als relevant erachtet (siehe Abschnitt 3.1.2).

Aus Gründen der Vollständigkeit, um die formalen Anforderungen des G-BA zu erfüllen, wurde hier ergänzend eine Unterscheidung nach Vorbehandlungsstatus durchgeführt, aber dennoch zusätzlich die Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation berechnet. Dazu wurde – unter Berücksichtigung der Patienten mit metastasiertem Melanom – eine Auswertung des Registers ADO-REG durchgeführt, um die Verteilung von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten zu ermitteln, die eine zielgerichtete Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren erhalten, da diese Aufteilung in dem vorliegenden Verfahren erstmalig für BRAF-V600-positive Melanom-Patienten verlangt wird.

Insgesamt wurden dabei 3.822 Melanom-Patienten identifiziert, von denen in einem Zeitraum von August 2016 bis Juli 2018 298 Patienten eine BRAF/MEK-Kombinationstherapie oder eine Dabrafenib- oder Vemurafenib-Monotherapie erhalten haben. Als nicht-vorbehandelt galten alle Patienten, die vor der zielgerichteten Therapie keine Therapie mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab oder Nivolumab/Ipilimumab erhalten haben. Eine direkt aufeinanderfolgende Behandlung mit zielgerichteten Therapien in der ersten (nicht-vorbehandelte Situation) und zweiten Linie (vorbehandelte Situation) wird in der Regel in der klinischen Praxis nicht durchgeführt. Somit sind Immun-Checkpoint-Inhibitor die einzige mögliche Therapieoption als erste Linie für die vorliegende Zielpopulation. Die Auswertung der Patienten des ADO-REG zeigt, dass in dem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten insgesamt 39,6 % der Patienten, die für eine BRAF/MEK-Therapie in Frage kamen, vorbehandelt waren und 60,4 % der Patienten nicht-vorbehandelt [39].

Nach der Statistik der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes lebten 2016 82.521.653 Menschen in der Bundesrepublik Deutschland [46]. Die Anzahl der GKV-Versicherten lag 2016 bei 71.405.000 Personen [47]. Daraus berechnet sich ein Anteil an GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung von 86,5 %. Somit liegt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bei 2.033.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 in Kombination mit Binimetinib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation	Beträchtlich	1.758 (Untergrenze)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Alle Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation können von einer zielgerichteten Kombinationstherapie mit Encorafenib/Binimetinib profitieren, sodass die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation komplett entspricht.

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. 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.

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurde eine orientierende Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter („malignant melanoma“; „melanoma BRAF“) in der Medline-Datenbank über die Suchplattform PubMed durchgeführt. Außerdem wurde nach gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert.

Die epidemiologischen Daten wurden den Angaben des Robert-Koch-Instituts (www.rki.de) und des Zentrums für Krebsdaten (www.krebsdaten.de) entnommen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden die Anzahl der GKV-Versicherten dem Bundesministerium für Gesundheit entnommen und der aktuelle Bevölkerungsstand über das statistische Bundesamt ermittelt. Zusätzlich wurden die Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet malignes Melanom hinzugezogen.

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. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2018): Leitlinie Melanom - S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Langversion 3.1) [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
2. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A, (Eds.) (2006): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. . Lyon: IARC Press.
3. Garbe C, Krüger S, Orfanos CE, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, et al. (1994): Risk Factors for Developing Cutaneous Melanoma and Criteria for Identifying Persons at Risk: Multicenter Case-Control Study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Journal of Investigative Dermatology*; 102(5):695-9.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2014): Melanom. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>.
5. Robert Koch Institut (Hrsg) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [Zugriff: 23.10.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. (2009): Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*; 27(36):6199-206.
7. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. (2017): Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*;
8. American Joint Committee on Cancer (2018): 8th Edition AJCC Melanoma Staging System - AJCC Physician to Physician. Chicago, IL: AJCC.
9. American Cancer Society (ACS) (2016): Melanoma skin cancer early detection, diagnosis, and staging. [Zugriff: 05.03.2018]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8825.00.pdf>.
10. The Surveillance E, and End Results (SEER) Programm, (2018): SEER Datenbank Melanom. [Zugriff: 04.05.2018]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.

11. Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, Nosrati M, Minor DR, Abendroth R, et al. (2018): Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC cancer*; 18(1):490.
12. Chan XY, Singh A, Osman N, Piva TJ (2017): Role Played by Signalling Pathways in Overcoming BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*; 18(7):1527.
13. Young HL, Rowling EJ, Bugatti M, Giurisato E, Luheshi N, Arozarena I, et al. (2017): An adaptive signaling network in melanoma inflammatory niches confers tolerance to MAPK signaling inhibition. *The Journal of Experimental Medicine*; 214(6):1691-710.
14. Louveau B, Tost J, Mauger F, Sadoux A, Podgorniak M-P, How-Kit A, et al. (2017): Clinical value of early detection of circulating tumour DNA-BRAF(V600mut) in patients with metastatic melanoma treated with a BRAF inhibitor. *ESMO Open*; 2(2):e000173.
15. Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, et al. (2012): BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 30(20):2522-9.
16. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Krickler A, et al. (2015): Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA oncology*; 1(3):359-68.
17. The Cancer Genome Atlas Network (2015): Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*; 161(7):1681-96.
18. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. (2010): Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*; 363(8):711-23.
19. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. (2012): Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clinical cancer research*; 18(12):3242-9.
20. Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y, et al. (2015): Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*; 6(29):28502.
21. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A (2017): Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *Journal of hematology & oncology*; 10(1):3.
22. Roche Registration GmbH (2015): Cotellic® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Roche Pharma AG (2012): Zelboraf® 240 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. (2014): Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*; 371(20):1867-76.
25. Novartis Europharm Ltd. (2013): Tafinlar® 50 mg Hartkapseln/ Tafinlar® 75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Novartis Europharm Ltd. (2014): Mekinist® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

27. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. (2015): Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *The New England journal of medicine*; 372(1):30-9.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Cobimetinib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.
31. Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R (2018): Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Current opinion in oncology*; 2018 Mar;30(2):125-133. doi: 10.1097/CCO.0000000000000426.
32. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. (2018): Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 36(7):667-73.
33. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2018): Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21.
34. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2018): Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; Epub 2018 Sep 12.
35. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage: Prävalenz. [Zugriff: 27.02.2018]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
36. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage: Inzidenz 2010 - 2014. [Zugriff: 27.02.2018]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
37. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz 2008 - 2014. [Zugriff: 28.02.2018]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
38. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. (2016): Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant

- melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 17(9):1248-60.
39. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG (2018): Ermittlung der Verteilung von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 - Vemurafenib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Vemurafenib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Pembrolizumab. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf.
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Nivolumab. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf.
 44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3158/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_BAnz.pdf.
 45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 46. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (2018): Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 09.02.2017]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
 47. Bundesministerium für Gesundheit (2018): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018. [Zugriff: 09.02.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Wie bereits im Abschnitt 3.1 dargestellt, hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs für das Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

„a.) Bei nicht vorbehandelten Patienten

- Vemurafenib plus Cobimetinib oder
- Dabrafenib plus Trametinib

b.) Bei vorbehandelten Patienten

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin)“ [1].

Pierre Fabre folgt aus Gründen der Verfahrensgleichheit und medizinischen Gründen der Aufteilung der Patientenpopulation nicht. Aus Sicht von Pierre Fabre lautet die zVT für Encorafenib/Binimetinib für das gesamte Anwendungsgebiet des „nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation“ (s. Abschnitt 3.1.2):

- Vemurafenib plus Cobimetinib oder
- Dabrafenib plus Trametinib.

Zur Herleitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet wählt Pierre Fabre Vemurafenib/Cobimetinib. Dieses Vorgehen entspricht auch insbesondere § 6 Abs. 5 VerfO, nach dem für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, sofern sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht maßgeblich geändert hat. Letzterer hat sich bezüglich einer Aufteilung der Patientenpopulation seit der ersten Bewertung von BRAF/MEK-Inhibitoren nicht geändert. So sind die zielgerichteten Kombinationstherapien Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und haben in der frühen Nutzenbewertung des G-BA für die Gesamtpopulation der BRAF-V600-mutierten Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt. Hierbei wurde die Patientenpopulation aber nicht nach Vorbehandlung

unterteilt, sondern die zVT wurde für die Gesamtpopulation festgelegt, sodass die im vorliegenden Verfahren abweichende Festlegung der zVT durch den G-BA nicht den Vorgaben der Verfahrensordnung entspricht.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden in der Kostendarstellung dennoch neben der zVT auch alle weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet dargestellt, mit Ausnahme von Dacarbazin, Lomustin und Ipilimumab (Monotherapie). Die Zytostatika Dacarbazin und Lomustin stellen nach aktuellem Stand des medizinischen Wissens gemäß zVT-Festlegung des G-BA im Anwendungsgebiet keine geeignete Therapiealternative mehr dar und sind somit auch nicht Teil der vom G-BA geforderten zVT „patientenindividuellen Therapie“ [1]. Das Gleiche gilt auch für die Ipilimumab-Monotherapie. Gemäß den aktuellen medizinischen Erkenntnissen und der Festlegung des G-BA im Beschluss zu Ipilimumab (D-350, 03.08.2018) ist die Ipilimumab-Monotherapie keine geeignete Therapiealternative im hier vorliegenden Anwendungsgebiet [2].

Des Weiteren wird im Folgenden für die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert ein Jahr mit 365 Tagen angenommen, sodass die Anzahl der Zyklen betreffender Arzneimittel auf ein Jahr standardisiert wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Die Berechnung der Zyklenzahl pro Jahr berücksichtigt auch unvollständige bzw. nicht abgeschlossene Zyklen, bei denen die Applikation des Arzneimittels noch in den Betrachtungszeitraum fällt. Folglich werden die entsprechenden Arzneimittelkosten in dem Jahr berechnet, in welchem sie tatsächlich anfallen. Dieser Ansatz entspricht auch dem Vorgehen des IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung von Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf; D-370). Hier stellt das IQWiG eine Unterschätzung des pharmazeutischen Unternehmers hinsichtlich der Behandlungsdauer bei Nivolumab in der Kombination mit Ipilimumab fest. Im vorliegenden Fall wurden ausschließlich vollständig abgeschlossene Zyklen in die Berechnung der Jahrestherapiekosten einbezogen, was nicht dem tatsächlichen Verbrauch entspricht, der im Betrachtungszeitraum des 1. Behandlungsjahres anfällt. Das IQWiG führt hierzu aus, dass der letzte Behandlungstag und somit die Medikamentenapplikation gemäß des beschriebenen Behandlungsmodus in der 52. Woche des 1. Jahres stattfindet und somit in der Berechnung der Behandlungsdauer berücksichtigt werden müsse [3].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib/Binimetinib				
Encorafenib (75 mg) (Braftovi®) Hartkapsel +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom	Kontinuierlich: täglich 1x 450 mg	365 Tage	1
Binimetinib (15 mg) (Mektovi®) Filmtablette	Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 45 mg	365 Tage	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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
zVT: Vemurafenib/Cobimetinib				
Vemurafenib (240 mg) (Zelboraf®) Filmtablette + Cobimetinib (20 mg) (Cotellic®) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 960 mg bzw. Zyklisch: (28 Tage-Zyklus) 1x 60 mg täglich für 21 Tage	365 Tage 14 Zyklen (274 Tage)	1 21 (1)
zVT: Dabrafenib/Trametinib				
Dabrafenib (75 mg) (Tafinlar®) Hartkapsel + Trametinib (2 mg) (Mekinist®) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 150 mg Kontinuierlich: täglich 1x 2 mg	365 Tage 365 Tage	1 1
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet (AWG)				
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab/Ipilimumab				
Nivolumab (40 mg, 100 mg) (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche + Ipilimumab (50 mg, 200 mg) (Yervoy®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation*	Zyklisch: <i>Induktionstherapie</i> (21 Tage-Zyklus) 1x 1 mg/kg Nivolumab + 1x 3 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen für 4 Zyklen <i>Erhaltungstherapie</i> (14 Tage/28 Tage- Zyklus) 1x 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 1x 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen	4 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab) 10 – 21 Zyklen (Nivolumab)	1 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab				
Nivolumab (40 mg, 100 mg) (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation*	Zyklisch: (14 Tage/28 Tage- Zyklus) 1x 240 mg alle 2 Wochen oder 1x 480 mg alle 4 Wochen	14 – 27 Zyklen	1
Weitere Arzneimittel im AWG: Pembrolizumab				
Pembrolizumab (100 mg) (Keytruda®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation*	Zyklisch: (21 Tage-Zyklus) 200 mg alle 3 Wochen	18 Zyklen	1
Weitere Arzneimittel im AWG: Vemurafenib				
Vemurafenib (240 mg) (Zelboraf®) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 960 mg	365 Tage	1
Weitere Arzneimittel im AWG: Dabrafenib				
Dabrafenib (75 mg) (Tafinlar®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF- V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 150 mg	365 Tage	1
Weitere Arzneimittel im AWG: Trametinib				
Trametinib (2 mg) (Mekinist®) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezier- barem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-	Kontinuierlich: täglich 1x 2 mg	365 Tage	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)
	V600-Mutation			
Weitere Arzneimittel im AWG: Talimogen laherparepvec				
Talimogen laherparepvec (10 ⁶ PFU, 10 ⁸ PFU) (Imlygic®) Plaque-bildende Einheiten; Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	Einmalige Initialdosis: 1x 10 ⁶ PFU Folgebehandlung zyklisch: (14 Tage-Zyklus) 1x 10 ⁸ PFU 3 Wochen nach Behandlungsbeginn alle 2 Wochen	1 Zyklus 25 Zyklen	1 1
<p><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></p> <p>* Stellt eine Teilpopulation des für das betreffende Arzneimittel zugelassenen Anwendungsgebiets dar.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib (Braftovi®) in Kombination mit Binimetinib (Mektovi®)

Binimetinib wird in Kombination mit Encorafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angewendet.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf den Fachinformationen von Encorafenib und Binimetinib [4, 5]. Demnach wird Encorafenib 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. 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vemurafenib (Zelboraf®) in Kombination mit Cobimetinib (Cotellic®)

Vemurafenib wird in Kombination mit Cobimetinib angewendet. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 entsprechen den Fachinformationen von Zelboraf® [6] und Cotellic® [7]. Demnach erfolgt die Behandlung in einem Zyklus von 28 Tagen, wobei jeweils

eine Dosis Cobimetinib an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden soll, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause. Vemurafenib wird zusätzlich kontinuierlich über die gesamten 28 Tage täglich verabreicht. Laut Fachinformationen sollte die Behandlung „(...) fortgeführt werden, bis der Patient davon nicht mehr profitiert oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität“ [7] bzw. „(...) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten“ [6]. Eine maximale Therapiedauer ist bei Vemurafenib und Cobimetinib jeweils nicht angegeben. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer für Vemurafenib ein Jahr (365 Tage) angenommen und die Anzahl an Zyklen bei Cobimetinib rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich errechnen sich insgesamt 274 Behandlungstage mit Cobimetinib¹ und 365 Behandlungstage mit Vemurafenib.

Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®)

Dabrafenib wird in Kombination mit Trametinib angewendet. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf den Fachinformationen von Tafinlar® [8] und Mekinist® [9]. Demnach wird Dabrafenib 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. 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.

Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®)

Nivolumab wird in Kombination mit Ipilimumab angewendet. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 entsprechen den Fachinformationen von Opdivo® [10] und Yervoy® [11].

Die Kombinationstherapie Nivolumab/Ipilimumab unterteilt sich in eine Induktions- und eine Erhaltungsphase. Während der Induktionsphase wird zunächst alle 3 Wochen für 4 Zyklen jeweils eine Dosis Nivolumab und Ipilimumab kombiniert verabreicht (jeweils als intravenöse Infusion an demselben Tag). In der darauffolgenden Erhaltungsphase wird eine Monotherapie mit Nivolumab zyklisch je nach gewähltem Dosierungsschema verabreicht:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination alle 2 Wochen eine Dosis Nivolumab als intravenöse Infusion (240 mg) oder

¹ 274 Behandlungstage = 21 Tage (Behandlungsdauer pro Zyklus) * 14 Zyklen

- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination alle 4 Wochen eine Dosis Nivolumab als intravenöse Infusion (480 mg)

Für die Berechnung ergibt sich folglich ein Behandlungstag pro Zyklus für die Induktions- und Erhaltungstherapie.

Während die Behandlungsdauer der Induktionstherapie auf die Dauer von 4 Zyklen beschränkt ist, soll die Monotherapie (Erhaltungstherapie) so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird [10]. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Aufgrund der individuellen Verträglichkeit kann jedoch eine Dosisverschiebung oder eine Therapieunterbrechung erforderlich werden. Im Folgenden wird für die Berechnung von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine maximale Behandlungsdauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Daher wird für die Berechnung die Anzahl an Zyklen in der Erhaltungsphase rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Es ergeben sich folglich 10 bis 21 Zyklen für die Monotherapie (Erhaltungstherapie).

Insgesamt ergeben sich für das erste Jahr der Kombinationstherapie unter Berücksichtigung der Induktions- und der Erhaltungsphase 14 Zyklen² bis 25 Zyklen³, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Die hier dargestellte Berechnung bezieht sich auf das erste Jahr der Behandlung, welches sowohl die Induktionstherapie als auch die Erhaltungstherapie umfasst. In den Folgejahren entstehen gemäß Dosierungsschema niedrigere Kosten, da ab dem zweiten Behandlungsjahr nur noch die Monotherapie mit Nivolumab durchgeführt wird [10]. Die resultierenden Kosten für das zweite Therapiejahr entsprechen den Angaben der nachfolgend dargestellten Nivolumab-Monotherapie.

Nivolumab (Opdivo®) als Monotherapie

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Nivolumab als Monotherapie entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation von Opdivo® [10]. Demnach wird Nivolumab je nach Therapieschema entweder einmal alle 2 Wochen (240 mg) oder einmal alle 4 Wochen (480 mg) intravenös verabreicht. Für die Berechnung ergibt sich dementsprechend ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Aufgrund der individuellen Verträglichkeit kann jedoch eine Dosisverschiebung oder eine Therapieunterbrechung erforderlich werden. Im Folgenden wird für die Berechnung von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht angegeben. Daher wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich

² 4 Zyklen Induktionstherapie Nivolumab + Ipilimumab plus 10 Zyklen Nivolumab-Monotherapie

³ 4 Zyklen Induktionstherapie Nivolumab + Ipilimumab plus 21 Zyklen Nivolumab-Monotherapie

kürzer sein kann. Folglich wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 14 bis 27 Zyklen pro Jahr angenommen.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Pembrolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation von Keytruda® [12]. Demnach wird Pembrolizumab zyklisch einmal alle 3 Wochen gegeben. Die Behandlung soll bis zur Progression der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 18 Zyklen pro Jahr.

Vemurafenib (Zelboraf®) als Monotherapie

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Vemurafenib als Monotherapie entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation von Zelboraf® [6]. Gemäß der dortigen Angaben soll Vemurafenib kontinuierlich zweimal täglich eingenommen werden. Die Behandlung wird „(...) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten“ fortgeführt. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. 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.

Dabrafenib (Tafinlar®) als Monotherapie

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Dabrafenib als Monotherapie entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation von Tafinlar® [8]. Demnach wird Dabrafenib kontinuierlich zweimal täglich eingenommen. Die Behandlung soll so lange fortgeführt werden, bis die Patienten nicht mehr davon profitieren oder inakzeptable Toxizitäten auftreten. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. 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.

Trametinib (Mekinist®) als Monotherapie

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Trametinib als Monotherapie entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation von Mekinist® [9]. Gemäß der dortigen Angaben ist Trametinib kontinuierlich einmal täglich einzunehmen. Die Behandlung soll so lange fortgeführt werden, bis die Patienten nicht mehr davon profitieren oder inakzeptable Toxizitäten auftreten. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. 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.

Talimogen laherparepvec (Imlygic®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Talimogen laherparepvec entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation von Imlygic® [13]. Gemäß der dortigen Angaben wird Talimogen laherparepvec nach folgendem Schema eingesetzt:

- zu Beginn der Behandlung erfolgt eine einmalige Applikation mit einer Dosiskonzentration von 10^6 Plaque-bildenden Einheiten (in der Folge als PFU abgekürzt) pro Milliliter
- alle weiteren Behandlungen erfolgen mit einer Dosiskonzentration von 10^8 PFU pro Milliliter

Die zweite Behandlung findet drei Wochen nach der initialen Dosis statt, alle nachfolgenden Behandlungstermine zwei Wochen nach der jeweils vorhergehenden Behandlung. Im ersten Jahr ergeben sich dementsprechend insgesamt 26 Behandlungstage mit Talimogen laherparepvec: 25 Behandlungstage mit der 10^8 PFU/ml-Injektionslösung und 1 Behandlungstag mit der 10^6 PFU/ml-Injektionslösung. Dieses Vorgehen ist analog zu dem des G-BA in seinem Beschluss zu Talimogen laherparepvec vom 15.12.2016 [14].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib/Binimetinib			
Encorafenib (75 mg) (Braftovi®) Hartkapsel +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 1x 450 mg	365
Binimetinib (15 mg) (Mektovi®) Filmdröge		Kontinuierlich: täglich 2x 45 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
zVT: Vemurafenib/Cobimetinib			
Vemurafenib (240 mg) (Zelboraf®) Filmdröge +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 960 mg bzw.	365
Cobimetinib (20 mg) (Cotellic®) Filmdröge		Zyklisch: (28 Tage-Zyklus) 1x 60 mg täglich für 21 Tage	274
zVT: Dabrafenib/Trametinib			
Dabrafenib (75 mg) (Tafinlar®) Hartkapsel +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 150 mg	365
Trametinib (2 mg) (Mekinist®) Filmdröge		Kontinuierlich: täglich 1x 2 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet			
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab/Ipilimumab			
Nivolumab (40 mg, 100 mg) (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	Zyklisch: <i>Induktionstherapie</i> (21 Tage-Zyklus) 1x 1 mg/kg Nivolumab + 1x 3 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen für 4 Zyklen	4
Ipilimumab (50 mg, 200 mg) (Yervoy®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche		<i>Erhaltungstherapie</i> (14 Tage/28 Tage-Zyklus) 1x 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 1x 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen	10 – 21
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab			
Nivolumab (40 mg, 100 mg) (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	Zyklisch: (14 Tage/28 Tage-Zyklus) 1x 240 mg alle 2 Wochen oder 1x 480 mg alle 4 Wochen	14 – 27
Weitere Arzneimittel im AWG: Pembrolizumab			
Pembrolizumab (100 mg) (Keytruda®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	Zyklisch: (21 Tage-Zyklus) 200 mg alle 3 Wochen	18
Weitere Arzneimittel im AWG: Vemurafenib			
Vemurafenib (240 mg) (Zelboraf®) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 960 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Weitere Arzneimittel im AWG: Dabrafenib			
Dabrafenib (75 mg) (Tafinlar®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 2x 150 mg	365
Weitere Arzneimittel im AWG: Trametinib			
Trametinib (2 mg) (Mekinist®) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich: täglich 1x 2 mg	365
Weitere Arzneimittel im AWG: Talimogen laherparepvec			
Talimogen laherparepvec (10 ⁶ PFU, 10 ⁸ PFU) (Imlygic®) Plaques bildende Einheiten; Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	Einmalige Initialdosis: 1x 10 ⁶ PFU Zyklisch: (14 Tage-Zyklus) 1x 10 ⁸ PFU 3 Wochen nach Behandlungsbeginn alle 2 Wochen	1 25
<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>a: Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.</p> <p>* Stellt eine Teilpopulation des für das betreffende Arzneimittel zugelassenen Anwendungsgebiets dar.</p>			

Die hier dargestellten Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen aus Tabelle 3-11.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie

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

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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch 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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib/Binimetinib				
Encorafenib (75 mg) (Braftovi®) Hartkapsel +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	450 mg; täglich 1x 450 mg (6 Kapseln à 75 mg)	164.250 mg (\cong 2.190 Hartkapseln à 75 mg)
Binimetinib (15 mg) (Mektovi®) Filmtablette		365	90 mg; täglich 2x 45 mg (6 Tabletten à 15 mg)	32.850 mg (\cong 2.190 Filmtabletten à 15 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
zVT: Vemurafenib/Cobimetinib				
Vemurafenib (240 mg) (Zelboraf®) Filmtablette +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	1.920 mg; täglich 2x 960 mg (8 Tabletten à 240 mg)	700.800 mg (\cong 2.920 Filmtabletten à 240 mg)
Cobimetinib (20 mg) (Cotellic®) Filmtablette		274	60 mg; täglich 1x 60 mg (3 Tabletten à 20 mg)	16.440 mg (\cong 822 Filmtabletten à 20 mg)
zVT: Dabrafenib/Trametinib				
Dabrafenib (75 mg) (Tafinlar®) Hartkapsel +	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	300 mg; täglich 2x 150 mg (4 Kapseln à 75 mg)	109.500 mg (\cong 1.460 Hartkapseln à 75 mg)
Trametinib (2 mg) (Mekinist®) Filmtablette		365	2 mg; täglich 1x 2 mg (1 Tablette à 2 mg)	730 mg (\cong 365 Filmtabletten à 2 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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab				
Nivolumab (40 mg, 100 mg) (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	14 – 27	240 – 480 mg; 1x 240 mg alle 2 Wochen (1 Durchstechflasche à 40 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), 1x 480 mg alle 4 Wochen (2 Durchstechflaschen à 40 mg + 4 Durchstechflaschen à 100 mg)	6.480 mg – 6.720 mg ⁴ (\cong 27 – 28 Durchstechflaschen à 40 mg + 54 – 56 Durchstechflaschen à 100 mg) ⁵
Weitere Arzneimittel im AWG: Pembrolizumab				
Pembrolizumab (100 mg) (Keytruda®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	18	200 mg; 200 mg alle 3 Wochen (2 Durchstechflaschen à 100 mg)	3.600 mg (\cong 36 Durchstechflaschen à 100 mg)
Weitere Arzneimittel im AWG: Vemurafenib				
Vemurafenib (240 mg) (Zelboraf®) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	1920 mg; täglich 2x 960 mg (8 Tabletten à 240 mg)	700.800 mg (\cong 2.920 Filmtabletten à 240 mg)

⁴ 6.480 mg = 27 Zyklen * 240 mg pro Gabe

6.720 mg = 14 Zyklen * 480 mg pro Gabe

⁵ 27 bis 28 Durchstechflaschen à 40 mg = 27 * 1 Durchstechflasche à 40 mg bis 14 * 2 Durchstechflaschen à 40 mg
54 bis 56 Durchstechflaschen à 100 mg = 27 * 2 Durchstechflaschen à 100 mg bis 14 * 4 Durchstechflaschen 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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Weitere Arzneimittel im AWG: Dabrafenib				
Dabrafenib (75 mg) (Tafinlar [®]) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	300 mg; täglich 2x 150 mg (4 Kapseln à 75 mg)	109.500 mg (≅ 1.460 Hartkapseln à 75 mg)
Weitere Arzneimittel im AWG: Trametinib				
Trametinib (2 mg) (Mekinist [®]) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	2 mg; täglich 1x 2 mg (1 Tablette à 2 mg)	730 mg (≅ 365 Filmtabletten à 2 mg)
Weitere Arzneimittel im AWG: Talimogen laherparepvec				
Talimogen laherparepvec (10 ⁶ PFU, 10 ⁸ PFU) (Imlygic [®]) Plaque-bildende Einheiten; Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*	1 bzw. 25 Gesamt: 26	<i>Initialdosis:</i> 1 – 4 ml à 10 ⁶ PFU/ml (1 – 4 Durchstechflaschen à 10 ⁶ PFU/ml) <i>Erhaltungsdosis:</i> 1 – 4 ml à 10 ⁸ PFU/ml (1 – 4 Durchstechflaschen à 10 ⁸ PFU/ml)	1 – 4 ml à 10 ⁶ PFU/ml (≅ 1 – 4 Durchstechflaschen à 10 ⁶ PFU/ml) 25 – 100 ml à 10 ⁸ PFU/ml (≅ 25 – 100 Durchstechflaschen à 10 ⁸ PFU/ml)
a: Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.				
b: Die Angaben inkludieren Verwurf.				
* Stellt eine Teilpopulation des für das betreffende Arzneimittel zugelassenen Anwendungsgebiets dar.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 3-13 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [4-13]. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2018) entnommen.

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichts erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt [15]. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77 kg.

Bei der Berechnung des Verbrauchs wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [16].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Tabletten-/Kapselanzahl bzw. Anzahl an Durchstechflaschen angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib (Braftovi[®]) in Kombination mit Binimetinib (Mektovi[®])

Die Fachinformationen von Encorafenib und Binimetinib sehen jeweils eine orale Darreichungsform vor [4, 5].

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 450 mg einmal täglich (6 Hartkapseln à 75 mg) [4]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 164.250 mg pro Patient⁶, was 2.190 Hartkapseln Braftovi[®] à 75 mg⁷ entspricht.

Die empfohlene Dosis von Binimetinib beträgt 45 mg zweimal täglich (6 Filmtabletten à 15 mg) [5]. Daraus ergibt sich bei einer Tagesgesamtdosis von 90 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 32.850 mg pro Patient, was 2.190 Filmtabletten Mektovi[®] à 15 mg entspricht.

⁶ 164.250 mg = 450 mg * 365 Tage

Die nachfolgenden Berechnungen folgen dem obigen Schema.

⁷ 2.190 Kapseln = 164.250 mg / 75 mg pro Kapsel

Die nachfolgenden Berechnungen folgen dem obigen Schema.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vemurafenib (Zelboraf®) in Kombination mit Cobimetinib (Cotellic®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Vemurafenib und Cobimetinib werden jeweils den entsprechenden Fachinformationen entnommen [6, 7].

Die empfohlene Dosis von Vemurafenib beträgt 960 mg zweimal täglich (8 Filmtabletten à 240 mg) [6]. Daraus ergibt sich bei einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 700.800 mg pro Patient, was 2.920 Filmtabletten Zelboraf® à 240 mg entspricht.

Die empfohlene Dosis von Cobimetinib beträgt 60 mg pro Gabe (3 Filmtabletten à 20 mg) [7]. Die Behandlung erfolgt in einem Zyklus von 28 Tagen, welcher 21 Tage Behandlung vorsieht, gefolgt von 7 Tagen Behandlungspause. Hieraus ergeben sich standardisiert auf ein Jahr 274 Behandlungstage. Auf Grundlage dessen errechnet sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 16.440 mg, was 822 Filmtabletten Cotellic® à 20 mg entspricht.

Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Dabrafenib und Trametinib werden jeweils den entsprechenden Fachinformationen entnommen [8, 9].

Die empfohlene Dosis von Dabrafenib beträgt 150 mg zweimal täglich (4 Hartkapseln à 75 mg) [8]. Daraus ergibt sich bei einer Tagesgesamtdosis von 300 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 109.500 mg pro Patient, was 1.460 Hartkapseln Tafinlar® à 75 mg entspricht.

Die empfohlene Dosis von Trametinib beträgt 2 mg einmal täglich (1 Filmtablette à 2 mg) [9]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 mg, was 365 Filmtabletten Mekinist® à 2 mg entspricht.

Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet:

Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Nivolumab und Ipilimumab werden jeweils den entsprechenden Fachinformationen entnommen [10, 11]

Während der Induktionsphase wird zunächst alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen jeweils eine Dosis Nivolumab und Ipilimumab kombiniert verabreicht (jeweils als intravenöse Infusion an demselben Tag). Gemäß den Angaben der Fachinformation von Opdivo® ist für Nivolumab eine Dosierung von 1 mg/kg empfohlen. Dies entspricht 77 mg pro Behandlungstag, unter der Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Standardpatienten. Entsprechend sind in der Berechnung zwei 4 ml Durchstechflaschen (10 mg/ml) mit 40 mg zu berücksichtigen. Für Ipilimumab ist laut Fachinformation eine Dosierung von 3 mg/kg vorgesehen, was 231 mg pro Behandlungstag entspricht. Folglich sind pro Gabe eine 10 ml Durchstechflasche (5 mg/ml) mit 50 mg und eine 40 ml Durchstechflasche (5 mg/ml) mit 200 mg Ipilimumab in der Induktionsphase zu berücksichtigen. Insgesamt ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 308 mg Nivolumab (entspricht 8 Durchstechflaschen Opdivo® à 40 mg) kombiniert mit 924 mg

Ipilimumab (entspricht 4 Durchstechflaschen Yervoy® à 50 mg plus 4 Durchstechflaschen Yervoy® à 200 mg) in der Induktionsphase.⁸

Drei bzw. sechs Wochen nach der letzten Gabe in der Induktionsphase folgt die Erhaltungsphase, in der Nivolumab als Monotherapie mit einer Dosierung von 240 mg alle zwei Wochen bzw. 480 mg alle vier Wochen verabreicht wird. Folglich sind pro Gabe bei einer Dosierung von 240 mg eine 4 ml Durchstechflasche (10 mg/ml) mit 40 mg und zwei 10 ml Durchstechflaschen (10 mg/ml) mit 100 mg zu berücksichtigen. Für das 480 mg-Dosierungsschema ergibt sich analog ein Verbrauch von zwei 4 ml Durchstechflaschen mit 40 mg und vier 10 ml Durchstechflaschen mit 100 mg pro Gabe. Unter Berücksichtigung der maximal möglichen Anzahl von 10 (480 mg) bzw. 21 (240 mg) Zyklen pro Jahr und Patient ergibt sich eine Spanne des Durchschnittsverbrauchs von 4.800 mg – 5.040 mg. Dies entspricht 20 – 21 Durchstechflaschen Opdivo® à 40 mg (4 ml) zuzüglich 40 – 42 Durchstechflaschen Opdivo® à 100 mg (10 ml) während der Erhaltungsphase im ersten Jahr.⁹

Die in Tabelle 3-13 vorgenommene Berechnung folgt der Spruchpraxis des G-BA, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [16]. Demnach geht die Berechnung von 250 mg Ipilimumab pro Infusion (eine Durchstechflasche à 10 ml mit 50 mg Ipilimumab und 1 Durchstechflasche à 40 ml mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 1.000 mg Ipilimumab (4 * 250 mg) für die initiale Induktionstherapie aus. Die Berechnung für Nivolumab in der Induktionsphase (80 mg) stellt sich analog zu diesem Vorgehen dar.

Nivolumab (Opdivo®) als Monotherapie

Gemäß Fachinformation wird Nivolumab in einer Dosierung von 240 mg alle zwei Wochen bzw. in einer Dosierung von 480 mg alle vier Wochen angewendet [10]. Folglich sind bei einer Dosierung von 240 mg eine 4 ml Durchstechflasche (10 mg/ml) mit 40 mg und zwei 10 ml Durchstechflaschen (10 mg/ml) mit 100 mg zu berücksichtigen. Für das 480 mg-Dosierungsschema ergibt sich analog ein Verbrauch von zwei 4 ml Durchstechflaschen mit 40 mg und vier 10 ml Durchstechflaschen mit 100 mg pro Gabe. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 6.480 mg bis 6.720 mg, was 27 bis 28 Durchstechflaschen Opdivo® à 40 mg (4 ml) plus 54 bis 56 Durchstechflaschen Opdivo® à 100 mg (10 ml) entspricht.¹⁰

Pembrolizumab (Keytruda®)

Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von Pembrolizumab beträgt 200 mg intravenös alle drei Wochen [12]. Entsprechend sind in der Berechnung zwei 4 ml Durchstech-

⁸ (2x 4 ml Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®) * 4 Behandlungstage = 320 mg Nivolumab
(1x 10 ml Durchstechflasche à 50 mg YERVOY® + 1x 40 ml Durchstechflasche à 200 mg YERVOY®) * 4
Behandlungen = 1.000 mg Ipilimumab

⁹ (1x 4 ml Durchstechflasche à 40 mg + 2x 10 ml Durchstechflasche à 100 mg) * 21 Behandlungen = 5.040 mg
(2x 4 ml Durchstechflasche à 40 mg + 4x 10 ml Durchstechflasche à 100 mg) * 10 Behandlungen = 4.800 mg

¹⁰ (1x 4 ml Durchstechflasche à 40 mg + 2x 10 ml Durchstechflasche à 100 mg) * 27 Behandlungen = 6.480 mg
(2x 4 ml Durchstechflasche à 40 mg + 4x 10 ml Durchstechflasche à 100 mg) * 14 Behandlungen = 6.720 mg

flaschen (25 mg/ml) mit 100 mg zu berücksichtigen. Insgesamt ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.600 mg¹¹, was 36 Durchstechflaschen à 100 mg (4 ml) entspricht.¹²

Vemurafenib (Zelboraf®) als Monotherapie

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Vemurafenib als Monotherapie werden der Fachinformation entnommen und entsprechen denen, welche für die Kombinationstherapie mit Cobimetinib aufgeführt sind [6].

Demnach beträgt die empfohlene Dosis von Vemurafenib 960 mg zweimal täglich (8 Filmtabletten à 240 mg). Daraus ergibt sich bei einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 700.800 mg pro Patient, was 2.920 Filmtabletten Zelboraf® à 240 mg entspricht.

Dabrafenib (Tafinlar®) als Monotherapie

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Dabrafenib als Monotherapie werden der Fachinformation entnommen und entsprechen denen, welche für die Kombinationstherapie mit Trametinib aufgeführt sind [8].

Demnach beträgt die empfohlene Dosis von Dabrafenib 150 mg zweimal täglich (4 Hartkapseln à 75 mg). Daraus ergibt sich bei einer Tagesgesamtdosis von 300 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 109.500 mg pro Patient, was 1.460 Hartkapseln Tafinlar® à 75 mg entspricht.

Trametinib (Mekinist®) als Monotherapie

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Trametinib als Monotherapie werden der Fachinformation entnommen und entsprechen denen, welche für die Kombinationstherapie mit Dabrafenib aufgeführt sind [9].

Demnach beträgt die empfohlene Dosis von Trametinib 2 mg einmal täglich (1 Filmtablette à 2 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 mg, was 365 Filmtabletten Mekinist® à 2 mg entspricht.

Talimogen laherparepvec (Imlygic®)

Gemäß Dosierungsschema laut Fachinformation wird die Behandlung mit Talimogen laherparepvec mit einer einmaligen Anfangsdosis mit einer Konzentration von 10⁶ PFU/ml eingeleitet [13]. Das Gesamtinjektionsvolumen darf hierbei 4 ml nicht übersteigen. Folglich bildet sich eine Dosierungsspanne von 1 ml bis 4 ml Talimogen laherparepvec mit einer Konzentration von 10⁶ PFU/ml, was 1 bis 4 Durchstechflaschen Imlygic® à 10⁶ PFU/ml entspricht. Aufgrund der einmaligen Anwendung dieser Konzentration als initiale Dosis bildet diese Spanne gleichzeitig den Jahresdurchschnittsverbrauch.

¹¹ 200 mg pro Gabe * 18 Zyklen = 3.600 mg pro Jahr

¹² 200 mg pro Gabe $\hat{=}$ 2 Durchstechflaschen à 100 mg * 18 Behandlungen pro Jahr = 36 Durchstechflaschen

Drei Wochen nach Behandlungsbeginn wird die Therapie mit einer Konzentration von 10^8 PFU/ml alle zwei Wochen fortgeführt. Die Fachinformation gibt hier ebenfalls eine Dosis von maximal 4 ml als Grenze vor. Es bildet sich analog zur initialen Dosierung eine Spanne von 1 ml bis 4 ml. Bei 25 Behandlungen mit Talimogen laherparepvec 10^8 PFU/ml ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 25 ml bis 100 ml, was 25 bis 100 Durchstechflaschen Imlygic® à 10^8 PFU/ml entspricht.

Dieses Vorgehen ist analog zu dem des G-BA in seinem Beschluss zu Talimogen laherparepvec vom 15.12.2016 [14].

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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^a
Encorafenib (Braftovi®) Hartkapsel	Braftovi® 75 mg, 42 Hartkapseln, PZN: 14275930, AVP: 1.780,63 €	1.680,44 € [1,77 €; 98,42 €]
Binimetinib (Mektovi®) Filmtablette	Mektovi® 15 mg, 84 Filmtabletten, PZN: 14275947, AVP: 3.503,97 €	3.305,36 € [1,77 €; 196,84 €]
Vemurafenib (Zelboraf®) Filmtablette	ZELBORAF® 240 mg, 56 Filmtabletten, PZN: 09233438, AVP: 1.492,33 €	1.408,54 € [1,77 €; 82,02 €]
Cobimetinib (Cotellic®) Filmtablette	COTELLIC® 20 mg, 63 Filmtabletten, N2, PZN: 10528943, AVP: 5.817,52 €	5.486,78 € [1,77 €; 328,97 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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^a
Dabrafenib (Tafinlar®) Hartkapsel	TAFINLAR® 75 mg, 120 Hartkapseln, N3, PZN: 07699865, AVP: 6.185,82 €	5.834,05 € [1,77 €; 350,00 €]
Trametinib (Mekinist®) Filmtablette	MEKINIST® 2 mg, 30 Filmtabletten, N1, PZN: 11295412, AVP: 4.631,63 €	4.368,62 € [1,77 €; 261,24 €]
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	OPDIVO® 40 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11024601, AVP: 523,06 €	492,94 € [1,77 €; 28,35 €]
	OPDIVO® 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11024618, AVP: 1.291,17 €	1.218,52 € [1,77 €; 70,88 €]
Ipilimumab (Yervoy®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	YERVOY® 50 mg, 1 Durchstechflasche, PZN: 08869134, AVP: 3.957,73 €	3.733,21 € [1,77 €; 222,75 €]
	YERVOY® 200 mg, 1 Durchstechflasche, PZN: 08869140, AVP: 15.658,95 €	14.766,17 € [1,77 €; 891,01 €]
Pembrolizumab (Keytruda®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflasche	KEYTRUDA® 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 10749897, AVP: 3.234,94 €	3.051,69 € [1,77 €; 181,48 €]
Talimogen laherparepvec (Imlygic®) Plaques bildende Einheiten; Injektionslösung	IMLYGIC® 10/6 PFU/ml, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182814, AVP: 1.506,12 €	1.418,91 € [1,77 €; 85,44 €]
	IMLYGIC® 10/8 PFU/ml, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182820, AVP: 1.506,12 €	1.418,91 € [1,77 €; 85,44 €]

a: Die Rabatte werden wie folgt angegeben: [Rabatt nach § 130 SGB V; Rabatt nach § 130a SGB-V]
ABDA-Artikelstamm: 01.06.2018

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-14 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.¹³ Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.06.2018. Die

¹³ Der ABDA-Artikelstamm liefert i.d.R. alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus der ABDA-Datenbank erfolgte am 15.09.2018. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte; 6 % für festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (6 % + 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie bei den weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet berücksichtigt.

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-14 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie die weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-13) und den jeweiligen Kosten (Tabelle 3-14) ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.¹⁴ Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen, Hartkapseln, (Film-)Tabletten) pro Packung. Aus der Auswahl an Packungen werden entsprechend

¹⁴ Dargestellt ist jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

therapiegerechte Packungsgrößen gewählt, wobei ein eventuell entstehender Verwurf eingerechnet wurde.

Tabelle 3-15: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib/Binimetinib				
Encorafenib (Braftovi [®]) Hartkapsel	BRAFTOVI [®] 75 mg, 42 Hartkapseln, PZN: 14275930, AVP: 1.780,63 €	1.680,44 €	2.190 Hartkapseln (52,14 Packungen)	87.622,94 €
Binimetinib (Mektovi [®]) Filmtablette	Mektovi [®] 15 mg, 84 Filmtabletten, PZN: 14275947, AVP: 3.503,97 €	3.305,36 €	2.190 Filmtabletten (26,07 Packungen)	86.175,46 €
<i>Summe Encorafenib/Binimetinib:</i>				<i>173.798,40 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
zVT: Vemurafenib/Cobimetinib				
Vemurafenib (Zelboraf [®]) Filmtablette	ZELBORAF [®] 240 mg, 56 Filmtabletten, PZN: 09233438, AVP: 1.492,33 €	1.408,54 €	2.920 Filmtabletten (52,14 Packungen)	73.445,30 €
Cobimetinib (Cotellic [®]) Filmtablette	COTELLIC [®] 20 mg, 63 Filmtabletten, N2, PZN: 10528943, AVP: 5.817,52 €	5.486,78 €	822 Filmtabletten (13,05 Packungen)	71.589,42 €
<i>Summe Vemurafenib/Cobimetinib:</i>				<i>145.034,72 €</i>
zVT: Dabrafenib/Trametinib				
Dabrafenib (Tafinlar [®]) Hartkapsel	TAFINLAR [®] 75 mg, 120 Hartkapseln, N3, PZN: 07699865, AVP: 6.185,82 €	5.834,05 €	1.460 Hartkapseln (12,17 Packungen)	70.980,94 €
Trametinib (Mekinist [®]) Filmtablette	MEKINIST [®] 2 mg, 30 Filmtabletten, N1, PZN: 11295412, AVP: 4.631,63 €	4.368,62 €	365 Filmtabletten (12,17 Packungen)	53.151,54 €
<i>Summe Dabrafenib/Trametinib:</i>				<i>124.132,48 €</i>

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab/Ipilimumab				
<i>Induktionstherapie</i>				
Ipilimumab (Yervoy®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche	YERVOY® 50 mg, 1 Durchstechflasche, PZN: 08869134, AVP: 3.957,73 €	3.733,21 €	4 Durchstechflaschen (4 Packungen)	14.932,84 €
	YERVOY® 200 mg, 1 Durchstechflasche, PZN: 08869140, AVP: 15.658,95 €	14.766,17 €	4 Durchstechflaschen (4 Packungen)	59.064,68 €
Summe Ipilimumab-Induktionstherapie:				73.997,52 €
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche	OPDIVO® 40 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11024601, AVP: 523,06 €	492,94 €	8 Durchstechflaschen (8 Packungen)	3.943,52 €
Summe Induktionstherapie Nivolumab/Ipilimumab:				77.941,04 €
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche	OPDIVO® 40 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11024601, AVP: 523,06 €	492,94 €	20 - 21 Durchstechflaschen (20 - 21 Packungen)	9.858,80 € - 10.351,74 €
	OPDIVO® 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11024618, AVP: 1.291,17 €	1.218,52 €	40 - 42 Durchstechflaschen (40 - 42 Packungen)	48.740,80 € - 51.177,84 €
Summe Nivolumab Erhaltungstherapie:				58.599,60 € - 61.529,58 €
<i>Summe Nivolumab/Ipilimumab</i>				<i>136.540,64 € - 139.470,62 €</i>

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab				
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche	OPDIVO® 40 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11024601, AVP: 523,06 €	492,94 €	27 - 28 Durchstechflaschen (27 - 28 Packungen)	13.309,38 € - 13.802,32 €
	OPDIVO® 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11024618, AVP: 1.291,17 €	1.218,52 €	54 - 56 Durchstechflaschen (54 - 56 Packungen)	65.800,08 € - 68.237,12 €
<i>Summe Nivolumab</i>				<i>79.109,46 € - 82.039,44 €</i>
Weitere Arzneimittel im AWG: Pembrolizumab				
Pembrolizumab (Keytruda®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche	KEYTRUDA® 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 10749897, AVP: 3.234,94 €	3.051,69 €	36 Durchstechflaschen (36 Packungen)	109.860,84 €
Weitere Arzneimittel im AWG: Vemurafenib				
Vemurafenib (Zelboraf®) Filmtablette	ZELBORAF® 240 mg, 56 Filmtabletten, PZN: 09233438, AVP: 1.492,33 €	1.408,54 €	2.920 Filmtabletten (52,14 Packungen)	73.445,30 €
Weitere Arzneimittel im AWG: Dabrafenib				
Dabrafenib (Tafinlar®) Hartkapsel	TAFINLAR® 75 mg, 120 Hartkapseln, N3, PZN: 07699865, AVP: 6.185,82 €	5.834,05 €	1.460 Hartkapseln (12,17 Packungen)	70.980,94 €
Weitere Arzneimittel im AWG: Trametinib				
Trametinib (Mekinist®) Filmtablette	MEKINIST® 2 mg, 30 Filmtabletten, N1, PZN: 11295412, AVP: 4.631,63 €	4.368,62 €	365 Filmtabletten (12,17 Packungen)	53.151,54 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Weitere Arzneimittel im AWG: Talimogen laherparepvec				
Talimogen laherparepvec (Imlygic®) Plaque-bildende Einheiten Injektionslösung	IMLYGIC® 10/6 PFU/ml, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182814, AVP: 1.506,12 €	1.418,91 €	1 – 4 Durchstechflaschen (1 – 4 Packungen)	1.418,91 € – 5.675,64 €
	IMLYGIC® 10/8 PFU/ml, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11182820, AVP: 1.506,12 €	1.418,91 €	25 – 100 Durchstechflaschen (25 – 100 Packungen)	35.472,75 € – 141.891,00 €
<i>Summe Talimogen laherparepvec</i>				36.891,66 € – 147.566,64 €
a: Vgl. Tabelle 3-14. b: Vgl. Tabelle 3-13. c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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: Encorafenib/Binimetinib				
Encorafenib/Binimetinib <i>Encorafenib</i> <i>Binimetinib</i>	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation	entfällt	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
zVT: Vemurafenib/Cobimetinib				
Vemurafenib/Cobimetinib <i>Vemurafenib</i> <i>Cobimetinib</i>	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation	entfällt	-	-
zVT: Dabrafenib/Trametinib				
Dabrafenib/Trametinib <i>Dabrafenib</i> <i>Trametinib</i>	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation	entfällt	-	-
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Nivolumab/Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation	entfällt	-	-
Nivolumab		entfällt	-	-
Pembrolizumab		entfällt	-	-
Vemurafenib		entfällt	-	-
Dabrafenib		entfällt	-	-
Trametinib		entfällt	-	-
Talimogen laherparepvec		entfällt	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie in Tabelle 3-16 dargelegt, sind nicht erforderlich. Gemäß der Tragenden Gründe zum jeweils aktuellen Beschluss für Dabrafenib, Vemurafenib, Trametinib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Talimogen laherparepvec wird von

der Darstellung anfallender Kosten, die über die im Rahmen der üblichen Anwendung im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgesehen, abgesehen. Darunter fallen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten regelhafter Laborleistungen, Kosten für die Applikation des Arzneimittels, Routineuntersuchungen und Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs [14, 17-22].

Des Weiteren werden keine Kosten für die Ermittlung des BRAF-V600-Mutationsstatus erhoben. Gemäß vorangegangener Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet Melanom wird die Testung als Routinediagnostik im Rahmen der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom angesehen [19, 23].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
entfällt	entfällt	entfällt	-	-

Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen berücksichtigt [24-27].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf den aktuellen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet. Die Art der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-19 dargestellt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [28-31].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe, letztmalig durch den Schiedsspruch vom 19.01.2018 rückwirkend geändert zum 01.11.2017, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: *„Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“*

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € bzw. 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20).

Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Anwendung Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit	71,00 €

Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib/Binimetinib					
Encorafenib (Braftovi®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
+ Binimetinib (Mektovi®) Filmdröge	Nicht zutreffend.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
zVT: Vemurafenib/Cobimetinib					
Vemurafenib (Zelboraf®) Filmdröge	Nicht zutreffend.				
+ Cobimetinib (Cotelic®) Filmdröge	Nicht zutreffend.				
zVT: Dabrafenib/Trametinib					
Dabrafenib (Tafinlar®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
+ Trametinib (Mekinist®) Filmdröge	Nicht zutreffend.				
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet					
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab/Ipilimumab					
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	14 – 25	994,00 € – 1.775,00 €
Ipilimumab (Yervoy®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	4	284,00 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Weitere Arzneimittel im AWG: Nivolumab					
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €		14 – 27	994,00 € – 1.917 €
Weitere Arzneimittel im AWG: Pembrolizumab					
Pembrolizumab (Keytruda®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	18	1.278,00 €
Weitere Arzneimittel im AWG: Vemurafenib					
Vemurafenib (Zelboraf®) Filmtablette	Nicht zutreffend.				
Weitere Arzneimittel im AWG: Dabrafenib					
Dabrafenib (Tafinlar®) Hartkapsel	Nicht zutreffend.				
Weitere Arzneimittel im AWG: Trametinib					
Trametinib (Mekinist®) Filmtablette	Nicht zutreffend.				
Weitere Arzneimittel im AWG: Talimogen laherparepvec					
Talimogen laherparepvec (Imlygic®) Plaques bildende Einheiten Injektionslösung	Nicht zutreffend.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. 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 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Encorafenib/Binimetinib			
Encorafenib/Binimetinib <i>Encorafenib</i> <i>Binimetinib</i>	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation ^b	173.798,40 €	305.537.587,20 €
		87.622,94 €	
	Nicht-vorbehandelte Patienten ^b Vorbehandelte Patienten ^b	86.175,46 €	184.573.900,80 € 120.963.686,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vemurafenib/Cobimetinib <i>Vemurafenib</i> <i>Cobimetinib</i>	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation ^b	145.034,72 €	254.971.037,76 €
		73.445,30 € 71.589,42 €	
	Nicht-vorbehandelte Patienten ^b Vorbehandelte Patienten ^b		154.026.872,64 € ^b 100.944.165,12 €
Dabrafenib/Trametinib <i>Dabrafenib</i> <i>Trametinib</i>	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation ^b	124.132,48 €	218.224.899,84 €
		70.980,94 € 53.151,54 €	
	Nicht-vorbehandelte Patienten ^b Vorbehandelte Patienten ^b		131.828.693,76 € 86.396.206,08 €
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet^c			
Nivolumab/Ipilimumab <i>Nivolumab</i> <i>Ipilimumab</i>	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation Vorbehandelte Patienten	136.540,64 € - 139.470,62 €	95.032.285,44 € - 97.071.551,52 €
		62.543,12 € - 65.473,10 € 73.997,52 €	
Nivolumab		79.109,46 € - 82.039,44 €	55.060.184,16 € - 57.099.450,24 €
Pembrolizumab		109.860,84 €	76.463.144,64 €
Vemurafenib		73.445,30 €	51.117.928,80 €
Dabrafenib		70.980,94 €	49.402.734,24 €
Trametinib		53.151,54 €	36.993.471,84 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Talimogen laherparepvec		36.891,66 € - 147.566,64 €	25.676.595,36 € - 102.706.381,44 €
<p>Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen.</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Aus Sicht von Pierre Fabre sollte für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation betrachtet werden. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird ergänzend vorgenommen, um die formalen Anforderungen des G-BA zu erfüllen.</p> <p>c: Aus Sicht von Pierre Fabre sollte für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation betrachtet werden. Die Darstellung der Jahrestherapiekosten der weiteren Arzneimittel für vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation erfolgt nur, um die formalen Anforderungen des G-BA zu erfüllen.</p>			

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.

Aktuelle Versorgungssituation

In der derzeitigen Versorgungssituation von Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutierten Melanom entfällt ein wesentlicher Teil der Verschreibungen höchstwahrscheinlich auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib oder Dabrafenib/Trametinib. Diese Kombinationstherapien haben sowohl in den Studien als auch in der klinischen Praxis eine derart überlegene Wirksamkeit gegenüber den Monotherapien mit BRAF- oder MEK-Inhibitoren gezeigt, sodass – wenn überhaupt – nur ein sehr geringer Anteil der Patienten eine Monotherapie erhalten sollte. Darüber hinaus werden Immun-Checkpoint-Inhibitoren als Therapieoption für Melanom-Patienten empfohlen.

Bei Encorafenib/Binimetinib handelt es sich um eine neue, wirksame und sichere Wirkstoffkombination der gleichen Klasse wie Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass Encorafenib/Binimetinib einen adäquaten Anteil an der Versorgung von BRAF-V600-mutierten Melanompatienten einnehmen wird.

Kontraindikationen

Die Fachinformationen von Encorafenib und Binimetinib verweisen bezüglich Kontraindikationen lediglich auf Überempfindlichkeiten gegenüber den Wirkstoffen oder sonstigen Bestandteilen der Arzneimittel [4, 5]. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass es aufgrund von Kontraindikationen zu einer wesentlichen Verminderung der Versorgungsanteile kommt.

Anteil der Therapieabbrüche bei der Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib

Da keine Angaben zur Abbruchrate in der medizinischen Praxis vorliegen, wird auf die pivotale Zulassungsstudie COLUMBUS zurückgegriffen. Dort haben 6 % der Patienten des Encorafenib/Binimetinib-Arms die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Der Anteil ist für das vorliegende Indikationsgebiet sehr gering und im Vergleich zum Vemurafenib-Arm sogar günstiger (14 %) [32]. Diese Abbruchrate wird daher vernachlässigt.

Patientenpräferenzen

In der COLUMBUS-Studie zu Encorafenib/Binimetinib wurden die Patientenpräferenzen nicht untersucht, sodass keine Aussagen hierzu getroffen werden können. Da die Wirkstoffkombination sehr gut verträglich und ähnlich einzunehmen ist wie die bereits zuvor verfügbaren BRAF/MEK-Inhibitoren, ist es möglich, dass die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie eine hohe Patientenpräferenz aufweist. Eine Abschätzung des Einflusses auf die Versorgungsanteile ist aber derzeit nicht möglich.

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.

Für die Behandlung der Zielpopulation sind prinzipiell alle zugelassenen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen geeignet. Pierre Fabre geht davon aus, dass die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie einen Teil der derzeit verfügbaren BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen ersetzen und somit einen adäquaten Versorgungsanteil einnehmen wird. Hierbei ist aber zu beachten, dass es durch den Markteintritt der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie nicht zu einer Ausweitung der versorgten Patienten kommt. Eine Quantifizierung der Versorgungsanteile ist allerdings zum jetzigen Zeitpunkt aus den oben beschriebenen Gründen nicht möglich, weshalb keine Änderung der Jahrestherapiekosten von Encorafenib/Binimetinib angegeben werden kann. Eine Überschätzung ist allerdings wahrscheinlich, da nicht zu erwarten ist, dass alle Patienten mit der neuen Kombination behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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.

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 ist in Abschnitt 3.2.6 (Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2) erfolgt. Eine wiederholte Darstellung erfolgt an dieser Stelle entgegen der im einleitenden Text zu diesem Abschnitt genannten Vorgaben nicht. Stattdessen wird in den folgenden Abschnitten die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 beschrieben.

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der aufgeführten weiteren Arzneimittel entnommen [4-13].

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht, auf Grundlage dessen entsprechende Dosisberechnungen durchgeführt werden, entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes [15].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der vergleichbaren Therapiealternativen wurden dem ABDA-Artikelstamm (Stand: 15.09.2018) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der sonstigen GKV-Leistungen für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beziehen sich auf die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für

Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ (Änderungsfassung mit Stand 01. Oktober 2015) entnommen [29].

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Angaben zu Kontraindikationen sind dem Studienbericht zu COLUMBUS entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-003 - Encorafenib und Binimetinib zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem Melanoms.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren) [Zugriff: 03.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5162/2018-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-350-TrG.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). [Zugriff: 19.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2472/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab_D-370.pdf.
4. Pierre Fabre Médicament (2018): Braftovi[®] 50 mg/75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142207/anx_142207_de.pdf
5. Pierre Fabre Médicament (2018): Mektovi[®] 15 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142204/anx_142204_de.pdf
6. Roche Pharma AG (2012): Zelboraf[®] 240 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roche Registration GmbH (2015): Cotellic[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

8. Novartis Europharm Ltd. (2013): Tafinlar[®] 50 mg Hartkapseln/ Tafinlar[®] 75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Novartis Europharm Ltd. (2014): Mekinist[®] Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): Opdivo[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2011): Yervoy[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Merck Sharp & Dohme B.V. (2015): Keytruda[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Amgen Europe B.V. (2015): Imlygic[®] 10⁶/10⁸ Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Talimogen laherparepvec. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_BAnz.pdf.
15. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund) (2018): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Jahr 2017). [Zugriff: 20.08.2018]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum 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 - Eribulin. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum 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 - Vemurafenib. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum 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 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2758/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum 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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 15.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_TrG.pdf.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum 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 - Pembrolizumab. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum 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. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-937/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab.pdf.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Siltuximab. [Zugriff: 06.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_BAnz.pdf.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Trastuzumab Emtansin. [Zugriff: 06.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Radium-223-dichlorid. [Zugriff: 06.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab;

- Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3158/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_BAnz.pdf.
28. GKV-Spitzenverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) gültig ab 01.10.2009. [Zugriff: 06.05.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
 29. GKV-Spitzenverband (2015): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015. [Zugriff: 06.05.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.
 30. GKV-Spitzenverband (2015): 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. [Zugriff: 06.05.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20150530_AM_6_Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf.
 31. GKV-Spitzenverband (2018): Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19.01.2018. [Zugriff: 26.08.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Schiedsspruch_vom_19.01.2018_-_Stand_31.01.2018.pdf.
 32. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, et al. (2018): Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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 Fachinformation zu Binimetinib [1], sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Binimetinib entnommen [2].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Binimetinib beträgt 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg.

Art der Anwendung

Mektovi[®] ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Binimetinib kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen 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 Binimetinib-Dosis vergessen wurde, sollte diese nicht nachträglich eingenommen werden, wenn die Dauer bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden beträgt.

Erbrechen

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

Dosisanpassungen

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23).

Für Patienten, die 45 mg Binimetinib zweimal täglich erhalten, beträgt die empfohlene reduzierte Dosis von Binimetinib 30 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion unter 30 mg zweimal täglich wird nicht empfohlen. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn der Patient die Dosis von 30 mg zweimal täglich oral nicht verträgt.

Wenn die zu einer Dosisreduktion führende Nebenwirkung wirksam behandelt wird, kann eine Re-Eskalation auf 45 mg zweimal täglich erwogen werden. Wenn die Dosisreduktion aufgrund einer Störung der linksventrikulären Dysfunktion (LVD) oder irgendeiner Grad 4 Toxizität erfolgt ist, wird eine Re-Eskalation der Dosis auf 45 mg zweimal täglich nicht empfohlen.

Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind nachstehend und in Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23 angegeben.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für Encorafenib erforderlich sind (Nebenwirkungen, die in erster Linie in Zusammenhang mit Encorafenib stehen): palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES), Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis und QTc-Verlängerung.

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

Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23), da Encorafenib als Einzelwirkstoff in der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wenn Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib), sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wenn Encorafenib dauerhaft abgesetzt wird, sollte auch Binimetinib abgesetzt werden.

Informationen zur Dosierung und zu empfohlenen Dosisanpassungen für Encorafenib siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Binimetinib
<i>Hautreaktionen</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	Die Behandlung mit Binimetinib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Binimetinib
	Behandlung mit Binimetinib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 2) wieder aufgenommen werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	Die Behandlung mit Binimetinib sollte ausgesetzt werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 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 	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Okuläre Nebenwirkungen</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Ablösung des retinalen Pigmentepithels (RPED) (Grad 2 oder 3) 	<p>Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 2 Wochen ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle wiederholt werden einschließlich Prüfung der Sehschärfe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden. • Nach Abklingen auf Grad 2 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung auf Grad 2 eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische RPED (Grad 4) assoziiert mit verminderter Sehschärfe (Grad 4) 	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Netzhautvenenverschluss (RVO) 	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Kardiale Nebenwirkungen</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) Verringerung oder asymptomatische, absolute Verringerung der LVEF um mehr als 10 % im Vergleich zum Ausgangswert auf Werte unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs (LLN) 	<p>Die LVEF sollte alle 2 Wochen beurteilt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls asymptomatisch: <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden. Die Behandlung mit Binimetinib sollte mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, wenn alle folgenden Kriterien innerhalb von 4 Wochen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ $LVEF \geq LLN$ ○ Absolute Verringerung im Vergleich zum Ausgangswert beträgt 10 % oder weniger. • Wenn sich die LVEF nicht innerhalb von 4 Wochen normalisiert, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 oder 4 LVEF Verringerung oder symptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (LVD) 	<p>Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>Die LVEF sollte alle 2 Wochen bis zur Normalisierung beurteilt werden.</p>
<i>Rhabdomyolyse / Anstieg der Kreatinkinase (CK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 (CK > 5 –10 x Obergrenze des Normbereichs (ULN)), asymptomatisch 	Die Binimetinib-Dosis sollte beibehalten werden und es sollte sichergestellt werden, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 (CK > 10 x ULN), asymptomatisch 	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden. Es sollte sichergestellt werden, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 oder 4 (CK > 5x ULN) mit Muskelsymptomen oder Nierenfunktionsstörung 	<p>Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Normalisierung innerhalb von 4 Wochen sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden oder Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Venöse Thromboembolie (VTE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Unkomplizierte tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) ≤ Grad 3 	<p>Die Behandlung mit Binimetinib sollte ausgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> LE Grad 4 	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Abnormale Leberwerte</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 (Aspartat-Amino-Transferase (AST) oder Alanin-Amino-Transferase (ALT) > 3 x – ≤ 5 x ULN) 	<p>Die Binimetinib-Dosis sollte beibehalten werden.</p> <p>Wenn innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Binimetinib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte pausiert und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 x ULN und Bilirubin im Blut > 2 x ULN) 	<p>Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN) 	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Binimetinib
	<ul style="list-style-type: none"> Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. Ausgangswerte sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden. <p>Oder Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 x ULN und Bilirubin im Blut > 2 x ULN) 	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Binimetinib dauerhaft abzusetzen.
<ul style="list-style-type: none"> Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN) 	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<i>Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 	<p>Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn kein Abklingen innerhalb von 4 Wochen erfolgt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 oder Grad 4 	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03	

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei sonstigen Nebenwirkungen

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

Schweregrad der Nebenwirkung	Binimetinib
	Oder Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Binimetinib dauerhaft abzusetzen.
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4 	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

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 Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Da Encorafenib bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden sollte, wird die Gabe von Binimetinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Binimetinib wird in Kombination mit Encorafenib gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Encorafenib-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Encorafenib.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib muss bei den Patienten eine BRAF-V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde nur für Patienten mit Tumoren, die eine BRAF V600E und V600K Mutation exprimieren, belegt. Binimetinib in Kombination mit Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem malignen Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit Progress unter einem BRAF-Inhibitor

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung der Kombination von Binimetinib und Encorafenib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF V600-Mutation fortgeschritten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Es liegen nur eingeschränkte Wirksamkeitsdaten vor zur Kombination von Binimetinib und Encorafenib bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom mit Hirnmetastasen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Bei Anwendung von Binimetinib kann eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptomatische Verminderung der Auswurfraction, auftreten.

Es wird empfohlen, die LVEF mittels Echokardiogramm oder MUGA (Multigated Acquisition)-Scan vor Therapiebeginn mit Binimetinib, einen Monat nach Behandlungsbeginn und während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger zu bestimmen. Im Falle des Auftretens eines Abfalls der LVEF sollte die Behandlung unterbrochen werden, eine Dosisreduktion erfolgen oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Sicherheit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib 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. Beim Auftreten einer symptomatischen linksventrikulären Dysfunktion, einer LVEF Grad 3 bis 4 oder einem absoluten Abfall der LVEF vom Ausgangswert um $\geq 10\%$ sollte Binimetinib abgesetzt und die LVEF alle 2 Wochen bis zur Erholung auf den Ausgangswert untersucht werden.

Blutungen

Bei Anwendung von Binimetinib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von Anti-koagulanzen und Thrombozyten-Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 3-23) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Binimetinib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich RPED und RVO. Bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit Encorafenib erhielten, traten Fälle von Uveitis, einschließlich Iridozyklitis und Iritis, auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Anwendung von Binimetinib bei Patienten mit einer RVO in der Anamnese wird nicht empfohlen. Die Sicherheit von Binimetinib bei Patienten mit Risikofaktoren für eine RVO (unkontrolliertes Glaukom, erhöhter Augeninnendruck, unkontrollierter Diabetes mellitus oder Hyperviskositäts- bzw. Hyperkoagulabilitäts-Syndrom in der Anamnese) ist nicht erwiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten bei jeder Visite auf die 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 eine symptomatische RPED auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, eine Dosisreduktion erfolgen oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe Tabelle 3-22).

Bei Auftreten einer RVO sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 3-22).

Wenn während der Behandlung eine Uveitis auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib.

CK-Anstieg und Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die Binimetinib erhielten, wurde ein asymptomatischer CK-Anstieg beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation); Rhabdomyolyse wurde gelegentlich als Nebenwirkung gemeldet. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in Assoziation mit CK-Anstieg und Rhabdomyolyse erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Die CK- und Kreatininwerte sollten während der ersten 6 Monate der Behandlung monatlich sowie entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit trinken. Abhängig vom Schweregrad der Symptome

und dem Grad des CK- bzw. Kreatinin-Anstiegs kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder das dauerhafte Absetzen der Binimetinib-Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle 3-22).

Hypertonie

Bei der Anwendung von Binimetinib kann eine Hypertonie oder die Verschlimmerung einer vorbestehenden Hypertonie auftreten. Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen, im Behandlungsverlauf überwacht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie kontrolliert werden. Im Fall einer schweren Hypertonie wird eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Binimetinib empfohlen, bis die Hypertonie unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Tabelle 3-23).

Venöse Thromboembolien (VTE)

Bei der Anwendung von Binimetinib kann eine VTE auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit vorangehender VTE oder einem entsprechenden Risiko sollte Binimetinib mit Vorsicht angewendet werden.

Entwickelt der Patient während der Behandlung eine VTE oder Lungenembolie, ist diese durch Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung zu behandeln (siehe Tabelle 3-22).

Pneumonitis / Interstitielle Lungenerkrankung

Bei der Behandlung mit Binimetinib kann eine Pneumonitis/ILD auftreten. Von einer Behandlung mit Binimetinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis oder ILD, einschließlich Patienten mit neu auftretenden oder fortschreitenden Lungensymptomen oder Befunden wie Husten, Dyspnoe, Hypoxie, retikulären Verdichtungen oder Lungeninfiltraten, abgesehen werden (siehe Tabelle 3-22). Bei Patienten mit behandlungsbedingter Pneumonitis oder ILD sollte die Behandlung mit Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Neue primäre maligne Erkrankungen

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

Kutane maligne Erkrankungen

Bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde das Auftreten kutaner maligner Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom beobachtet.

Dermatologische Beurteilung sollten vor Einleitung der Behandlung mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate

nach Absetzen der Kombination 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 Binimetinib und 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 andere Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit 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 Binimetinib und Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Binimetinib können abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von AST und ALT, auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Binimetinib und Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe Tabelle 3-22).

Leberfunktionsstörungen

Binimetinib wird primär über die Leber mittels Glukuronidierung metabolisiert und eliminiert (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da Encorafenib bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden sollte, wird die Anwendung von Binimetinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Laktoseintoleranz

Mektovi[®] enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, einem vollständigen Laktasemangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Binimetinib

Binimetinib wird vorwiegend durch UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung metabolisiert. Das Ausmaß von UGT1A1-vermittelten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant (siehe Abschnitt 5.2); da dies jedoch nicht in einer formellen klinischen Studie untersucht wurde, sollten UGT1A1-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenobarbital) und -Inhibitoren (z. B. Indinavir, Atazanavir, Sorafenib) mit Vorsicht angewendet werden.

Obgleich Encorafenib ein relativ starker, reversibler Inhibitor von UGT1A1 ist, wurden bei Anwendung von Binimetinib und Encorafenib klinisch keine Unterschiede in der Binimetinib-Exposition festgestellt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Induktoren von CYP1A2-Enzymen (z. B. Carbamazepin und Rifampicin) und Induktoren des Pgp-Transportsystems (z. B. Johanniskraut oder Phenytoin) können die Binimetinib-Exposition verringern, was zu einer Abnahme der Wirksamkeit führen kann.

Auswirkungen von Binimetinib auf andere Arzneimittel

Binimetinib ist ein potenzieller Induktor von CYP1A2; daher ist Vorsicht geboten, wenn es mit empfindlichen Substraten (z. B. Duloxetin oder Theophyllin) verwendet wird.

Binimetinib ist ein schwacher Inhibitor von OAT3; daher ist Vorsicht geboten, wenn es mit empfindlichen Substraten (z. B. Pravastatin oder Ciprofloxacin) verwendet wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Binimetinib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Binimetinib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu

entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Mektovi-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 Binimetinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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.

Binimetinib unterliegt der Verschreibungspflicht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Risiko-Management-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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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.

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt. Es liegen somit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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 in Tabelle 3-24 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem EPAR (CHMP AR) entnommen [2].

Tabelle 3-24: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen Pharmakovigilanz
Bedeutende identifizierte Risiken für Binimetinib in Kombination mit Encorafenib		
Funktionsstörung des linken Ventrikels	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine
Hypertonie	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine
Rhabdomyolyse	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen Pharmakovigilanz
Ablösung des retinalen Pigmentepithels	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisreduzierung und Dosierungsunterbrechung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebs-medikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden. <u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine
Venöse Thromboembolie	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden. <u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine
Blutung	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden. <u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen Pharmakovigilanz
Bedeutende mögliche Risiken		
Lebertoxizität	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine
Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine
Netzhautvenenverschluss	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	Routine Weitere: Keine
Reproduktive Toxizität	<p><u>Routine:</u> Empfehlungen zum Behandlungsabbruch in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p>	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen Pharmakovigilanz
	<p>Warnhinweise in Abschnitt 4.6 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Informationen in Abschnitt 5.3 der Fachinformation hinterlegt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	
<p>Überexposition bei Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Leberfunktion</p>	<p><u>Routine:</u></p> <p>Empfehlungen zur Dosisreduktion und Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Informationen in Abschnitt 5.2 der Fachinformation hinterlegt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	<p>Routine</p> <p>Weitere: Keine</p>
Fehlende Informationen für Binimetinib in Kombination mit Encorafenib		
<p>Anwendung bei Patienten mit reduzierter Herzfunktion (<50 %) oder symptomatischer Herzinsuffizienz</p>	<p><u>Routine:</u></p> <p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie entsprechendem Abschnitt der Packungsbeilage.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament. Therapie mit Binimetinib sollte unter Verantwortung eines im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes begonnen und beaufsichtigt werden.</p> <p><u>Weitere:</u> Keine</p>	<p>Routine</p> <p>Weitere: Keine</p>

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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 Binimetinib.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

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.

Die Informationen in Abschnitt 3.4 sind der Fachinformation für Binimetinib sowie dem CHMP Assessment Report entnommen [1, 2].

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. Pierre Fabre Médicament (2018): Braftovi[®] 50 mg/75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142207/anx_142207_de.pdf
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): CHMP Assessment Report - Mektovi.