

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Binimetinib (in Kombination mit Encorafenib) sowie des Wirkstoffs Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib beziehungsweise von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (nachfolgend als Binimetinib + Encorafenib benannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie^e oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie ^{b, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Binimetinib + Encorafenib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Indikation zu einer definitiven Lokaltherapie nicht besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, EGFR, Exon-20, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen</p> <p>f. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib nicht infrage kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Binimetinib + Encorafenib durch und identifiziert die zulassungsbegründende, 1-armige Studie PHAROS. Da die Studie PHAROS keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, ist sie nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von Binimetinib + Encorafenib geeignet. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies gilt für alle 3 Fragestellungen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Binimetinib + Encorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 3: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Binimetinib + Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % und einer BRAF-V600E-Mutation; Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie^e oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^d oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^d Oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^d 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation; nach Erstlinientherapie ^{b, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Indikation zu einer definitiven Lokalthherapie nicht besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, EGFR, Exon-20, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. c. Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 e. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen f. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine Therapie mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib nicht infrage kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.