

# 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)**

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Januar 2016 (BAnz AT 29.03.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dabrafenib in dem Anwendungsgebiet „Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ gemäß dem Beschluss vom 3. April 2014 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Dabrafenib**

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).<sup>1</sup>

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

<sup>1</sup> Gemäß Zulassung vom 25. August 2015.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie COMBI-v: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib<sup>2</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Dabrafenib + Trametinib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis</i>  <i>n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis</i>  <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI]  p-Wert  Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt (17.04.2014)	352	n. e. [18,3; n. e.]  100 (28)	352	17,2 [16,4; n. e.]  122 (35)	HR: 0,69 [0,53; 0,89] 0,005
2. Datenschnitt <sup>a</sup> (13.03.2015)	352	25,6 [22,6; n. e.]  155 (44)	352	18,0 [15,6; 20,7]  194 (55)	HR: 0,66 [0,53; 0,81] < 0,001 AD: +7,6 Monate

(Fortsetzung)

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-40), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Interventionsgruppe Dabrafenib + Trametinib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis</i>  <i>n (%)</i>	N	Median (Monate) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis</i>  <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI]  p-Wert  Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>c, d</sup>	352	11,4 [9,9; 14,9] 166 (47)	352	7,3 [5,8; 7,8] 217 (62)	HR: 0,56 [0,46; 0,69] < 0,001 AD: +4,1 Monate
Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung) (EORTC QLQ-C30) <sup>c, e</sup>					
Fatigue	352	5,3 [3,7; 5,6] 209 (59)	352	3,7 [2,1; 5,6] 214 (61)	HR: 0,85 [0,71; 1,03] 0,104
Übelkeit und Erbrechen	352	15,6 [11,0; n. e.] 137 (39)	352	9,3 [7,4; n. e.] 148 (42)	HR: 0,78 [0,62; 0,99] 0,039 AD: +6,3 Monate
Schmerzen	352	13,6 [9,4; n. e.] 140 (40)	352	5,8 [5,6; 7,7] 171 (49)	HR: 0,61 [0,49; 0,76] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Dyspnoe	352	n. e. [15,6; n. e.] 115 (33)	352	n. e. [9,6; n. e.] 121 (34)	HR: 0,84 [0,65; 1,08] 0,179
Schlaflosigkeit	352	n. e. [15,7; n. e.] 105 (30)	352	8,3 [7,3; n. e.] 152 (43)	HR: 0,52 [0,40; 0,67] < 0,001
Appetitverlust	352	n. e. [n. e.; n. e.] 101 (29)	352	9,2 [5,6; n. e.] 154 (44)	HR: 0,48 [0,37; 0,62] < 0,001
Obstipation	352	n. e. [13,0; n. e.] 110 (31)	352	n. e. [n. e.; n. e.] 73 (21)	HR: 1,41 [1,05; 1,90] 0,023
Diarrhö	352	18,5 [11,1; 18,5] 131 (37)	352	5,6 [4,3; 7,4] 181 (51)	HR: 0,51 [0,40; 0,64] < 0,001 AD: +12,9 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c, e</sup>					
	352	12,9 [11,0; n. b.] 137 (39)	352	6,5 [5,6; 8,3] 172 (49)	HR: 0,62 [0,49; 0,77] < 0,001 AD: +6,4 Monate

Endpunkt	Interventionsgruppe Dabrafenib + Trametinib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis</i>  <i>n (%)</i>	N	Median (Monate) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis</i>  <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI]  p-Wert  Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung) <sup>c, e</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	352	11,1 [8,8; n. e.] 151 (43)	352	5,6 [4,0; 7,4] 181 (51)	HR: 0,64 [0,51; 0,79] < 0,001 AD: +5,5 Monate
körperliche Funktion	352	15,2 [10,2; n. e.] 133 (38)	352	7,4 [5,6; 11,0] 159 (45)	HR: 0,66 [0,53; 0,83] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Rollenfunktion	352	9,2 [7,4; 12,45] 169 (48)	352	5,6 [3,8; 5,9] 191 (54)	HR: 0,69 [0,56; 0,85] < 0,001 AD: +3,6 Monate
emotionale Funktion	352	n. e. [15,7; n. e.] 103 (29)	352	13,3 [9,2; n. e.] 118 (34)	HR: 0,70 [0,54; 0,91] 0,008
kognitive Funktion	352	9,4 [7,5; n. e.] 155 (44)	352	7,4 [5,6; 9,3] 165 (47)	HR: 0,77 [0,62; 0,96] 0,020 AD: +2 Monate
soziale Funktion	352	12,3 [9,5; n. e.] 145 (41)	352	5,6 [4,6; 6,8] 191 (54)	HR: 0,59 [0,47; 0,73] < 0,001 AD: +6,7 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Dabrafenib + Trametinib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b> (Zeit bis zum ersten Ereignis)					
UE	350	0,3 [0,2; 0,4] 343 (98)	349	0,2 [0,1; 0,2] 345 (99)	–
SUE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 131 (37)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 122 (35)	HR: 1,03 [0,80; 1,32] 0,819
Abbruch wegen UE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (13)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12)	HR: 1,01 [0,66; 1,55] 0,957
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	350	10,1 [6,2; 12,2] 186 (53)	349	2,7 [1,8; 3,6] 224 (64)	HR: 0,65 [0,53; 0,78] < 0,001 AD: +7,4 Monate
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	350	3,6 [2,5; 4,9] 220 (63)	349	0,3 [0,3; 0,3] 317 (91)	HR: 0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD: +3,3 Monate
Skelettmuskula- tur, Bindege- webs und Knochenerkrank- ungen	350	10,0 [6,4; 14,7] 176 (50)	349	1,0 [0,7; 1,5] 248 (71)	HR: 0,48 [0,40; 0,59] < 0,001 AD: +9 Monate
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	350	n. e. [n. e.; n. e.] 127 (36)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 94 (27)	HR: 1,36 [1,04; 1,78] 0,023
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	350	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (10)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (42)	HR: 0,17 [0,12; 0,24] < 0,001

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Dabrafenib + Trametinib		Kontrollgruppe Vemurafenib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Spezifische UE<sup>f</sup></b>				
Fieber (PT) <sup>g</sup>	350	184 (53) <sup>h</sup>	349	73 (21) <sup>h</sup>
Schüttelfrost (PT)	350	110 (31) <sup>i</sup>	349	27 (8) <sup>i</sup>

a: Dieser Datenschnitt war nicht prädefiniert, wurde aber von der Zulassungsbehörde zusätzlich angefordert.

b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

c: Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 17.04.2014.

d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

e: Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

f: Die dargestellten Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (10 vs. 6 Monate) nur qualitativ bewertbar.

g: Im Studienbericht gab es für Fieber eine weitere Operationalisierung unter dem Begriff Pyrexia, die die folgenden PT enthielt: Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Körpertemperatur erhöht und Hyperthermie. Es zeigten sich dabei folgende Ergebnisse: 200 Patienten (57 %) im Kombinationsarm und 89 Patienten (26 %) im Vemurafenibarm.

h: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 49 Patienten (14 %) und im Vemurafenibarm 6 Patienten (2 %) mit SUE.

i: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 13 Patienten (4 %) und im Vemurafenibarm kein Patient mit SUE.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: preferred term (bevorzugter Begriff); QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca.1400 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tafinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002604/WC500149671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib sollte durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/ Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/ Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vor der Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt, daher sollte Dabrafenib nicht bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Vorbehandelte Patienten wurden in der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

**4. Therapiekosten**

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dabrafenib + Trametinib	196 129,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016, nach Abzug der gesetzlich vorgegebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken