



# 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: Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600- Mutation, adjuvante Behandlung)**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 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 19. Februar 2019 (BAnz AT 23.04.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dabrafenib gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nutzenbewertungsstellen umfasst mehrere Beschlüsse.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

## Dabrafenib

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. August 2018):

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

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

Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms im Stadium III zur adjuvanten Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

Studie COMBI-AD (BRF115532):

Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig, Phase III**Mortalität**

| Endpunkt                        | Dabrafenib + Trametinib |   | Placebo („Beobachtendes Abwarten“) |   | Intervention vs. Kontrolle   |
|---------------------------------|-------------------------|---|------------------------------------|---|--|
|                                 | N                       | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                  | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Effektschätzer [95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup> |
| <b>Gesamtmortalität</b>         |                         |   |                                    |   |  |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438                     | n. e.<br>[n. e.; n. e.]<br>60 (13,7)  | 432                                | n. e.<br>[n. e.; n. e.]<br>93 (21,5)  | HR: 0,52<br>[0,37; 0,73] <sup>b</sup><br>< 0,001 <sup>c</sup>              |

**Morbidität**

| <b>Rezidive</b>                 |     |                 |     |                 |   |
|---------------------------------|-----|-----------------|-----|-----------------|---|
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) |     |                 |     |                 |   |
| Rezidive (gesamt)               | 438 | –<br>166 (37,9) | 432 | –<br>248 (57,4) | RR: 0,66<br>[0,57; 0,76] <sup>d</sup><br>< 0,001 <sup>e</sup><br>AD: - 19,5 % |
| Lokales / regionales Rezidiv    | 438 | –<br>61 (13,9)  | 432 | –<br>114 (26,4) | – <sup>f</sup>  |
| Fernmetastasen                  | 438 | –<br>103 (23,5) | 432 | –<br>133 (30,8) | – <sup>f</sup>  |
| Zweites primäres Melanom        | 438 | –<br>7 (1,6)    | 432 | –<br>8 (1,9)    | – <sup>f</sup>  |
| Tod                             | 438 | –<br>3 (0,7)    | 432 | –<br>1 (0,2)    | – <sup>f</sup>  |

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-59), sofern nicht anders indiziert.

| 2. Datenschnitt (30. April 2018) |     |                             |     |                           |  |
|----------------------------------|-----|-----------------------------|-----|---------------------------|--|
| Rezidive (gesamt)                | 438 | –<br>177 (40,4)             | 432 | –<br>254 (58,8)           | RR: 0,69<br>[0,60; 0,79]<br>< 0,001 <sup>g</sup><br>AD: - 18,4 % |
| Lokales / regionales Rezidiv     | 438 | k. A.                       | 432 | k. A.                     | – <sup>f</sup>   |
| Fernmetastasen                   | 438 | k. A.                       | 432 | k. A.                     | – <sup>f</sup>   |
| Zweites primäres Melanom         | 438 | k. A.                       | 432 | k. A.                     | – <sup>f</sup>   |
| Tod                              | 438 | –<br>3 (0,7)                | 432 | –<br>1 (0,2)              | – <sup>f</sup>   |
| Rezidivfreies Überleben (RFS)    |     |                             |     |                           |  |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017)  | 438 | n. e.<br>[44,5; n. e.]<br>– | 432 | 16,6<br>[12,7; 22,1]<br>– | HR: 0,43<br>[0,35; 0,53] <sup>b</sup><br>< 0,001 <sup>h</sup>    |
| 2. Datenschnitt (30. April 2018) | 438 | n. e.<br>[46,9; n. e.]      | 432 | 16,6<br>[12,7; 22,1]<br>– | HR: 0,49<br>[0,40; 0,59] <sup>i</sup><br>< 0,001 <sup>i</sup>    |

| Endpunkt   | Dabrafenib + Trametinib |                                   |   | Placebo („Beobachtendes Abwarten“) |                                   |   | Intervention vs. Kontrolle<br>MD [95 %-KI] <sup>l</sup><br>p-Wert |
|--|-------------------------|-----------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------------|---|---|
|  | N <sup>k</sup>          | Werte Studienbeginn<br>MW<br>(SD) | Änderung zu Monat 12 <sup>l</sup><br>MW<br>(SE) | N <sup>k</sup>                     | Werte Studienbeginn<br>MW<br>(SD) | Änderung zu Monat 12 <sup>l</sup><br>MW<br>(SE) |   |
| <b>Gesundheitszustand</b>  |                         |                                   |   |                                    |                                   |   |   |
| <b>EQ-5D VAS – Mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn</b> |                         |                                   |   |                                    |                                   |   |   |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017)  | 325                     | 79,0<br>(21,9)                    | 0,14<br>(1,02)                                  | 232                                | 80,4<br>(19,1)                    | - 0,02<br>(1,18)                                | 0,16 [- 2,89; 3,22]<br>0,918                                      |

(Fortsetzung)

| Endpunkt  | Dabrafenib + Trametinib |   | Placebo („Beobachtendes Abwarten“) |   | Intervention vs. Kontrolle   |
|---|-------------------------|---|------------------------------------|---|--|
|   | N                       | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                  | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Effektschätzer [95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup> |
| <b>Gesundheitszustand</b>   |                         |   |                                    |   |  |
| <b>EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte<sup>m</sup></b> |                         |   |                                    |   |  |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017)   | 438                     | n. e.<br>[k. A.; k. A.]<br>164 (37,4)   | 432                                | 41,69<br>[k. A.; k. A.]<br>130 (30,1)   | HR: 1,02<br>[0,81; 1,29]<br>0,8921   |
| <b>EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte<sup>m</sup></b>  |                         |   |                                    |   |  |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017)   | 438                     | n. e.<br>[k. A.; k. A.]<br>171 (39,0)   | 432                                | 41,69<br>[k. A.; k. A.]<br>136 (31,5)   | HR: 1,02<br>[0,82; 1,28]<br>0,8720   |

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

|                     |
|---------------------|
| Keine Daten erhoben |
|---------------------|

**Nebenwirkungen**

| Endpunkt  | Dabrafenib + Trametinib |                                     | Placebo („Beobachtendes Abwarten“) |                                     | Intervention vs. Kontrolle   |
|---|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--|
|   | N                       | <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                  | <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Effektschätzer [95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup> |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017)                                 |                         |                                     |                                    |                                     |  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>                           |                         |                                     |                                    |                                     |  |
|   | 435                     | 422 (97,0)                          | 432                                | 380 (88,0)                          |  |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>n</sup></b> |                         |                                     |                                    |                                     |  |
|   | 435                     | 155 (35,6)                          | 432                                | 44 (10,2)                           | RR: 3,50<br>[2,57; 4,76]<br>< 0,001 <sup>g</sup><br>AD: + 25,4 %           |

(Fortsetzung)

| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>  |     |                         |     |                        |   |
|--|-----|-------------------------|-----|------------------------|---|
|  | 435 | 181 (41,6)              | 432 | 61 (14,1)              | RR: 2,95<br>[2,28; 3,81]<br>< 0,001 <sup>g</sup><br>AD: + 27,5 %                |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>o</sup></b>   |     |                         |     |                        |   |
|  | 435 | 114 (26,2)              | 432 | 12 (2,8)               | RR: 9,43<br>[5,28; 16,85]<br>< 0,001 <sup>g</sup><br>AD: + 23,4 %               |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>   |     |                         |     |                        |   |
| Neoplasien <sup>p</sup><br>(SOC)   | 435 | 8 (1,8 <sup>e</sup> )   | 432 | 12 (2,8 <sup>e</sup> ) | RR: 0,66<br>[0,27; 1,60] <sup>d</sup><br>0,357 <sup>e</sup>                     |
| Schwerwie-<br>gende Augen-<br>erkrankungen<br>(SOC)  | 435 | 9 (2,1 <sup>e</sup> )   | 432 | 0 (0,0)                | 18,87<br>[1,10; 323,19]<br>0,003 <sup>g</sup><br>AD: + 2,1 %                    |
| Schwerwie-<br>gendes Fieber<br>(PT)  | 435 | 67 (15,4 <sup>e</sup> ) | 432 | 4 (0,9 <sup>e</sup> )  | RR: 16,63<br>[6,10; 45,31] <sup>d</sup><br>< 0,001 <sup>e</sup><br>AD: + 14,5 % |
| Erkrankungen<br>des Gastro-<br>intestinaltraktes<br>(SOC, CTCAE-<br>Grad ≥ 3)  | 435 | 16 (3,7 <sup>e</sup> )  | 432 | 3 (0,7 <sup>e</sup> )  | RR: 5,29<br>[1,56; 18,01] <sup>d</sup><br>0,003 <sup>e</sup><br>AD: + 3,0 %     |
| <p>a Angaben zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>b Effektschätzung HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K) und adjustiert für Geschlecht, Tumorstatus (T1 vs. T4, T2 vs. T4, T3 vs. T4), Tumor-Ulzeration (ja, nein), Lymphknotenstatus (N1 vs. N3, N2 vs. N3), In-transit Metastasen (ja, nein) und Melanom-Subtyp (superfiziell spreitend vs. andere, nodulär vs. andere)</p> <p>c Asymptotischer p-Wert aus dem adjustierten Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>d Effektschätzung RR und 95 %-KI aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)</p> <p>e p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K); Fisher's exakter Test, falls weniger als 5 Ereignisse in beiden Therapiearmen vorliegen</p> <p>f Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund von konkurrierenden Ereignissen nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>g Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés und Mato, 1994)</p> <p>h p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)</p> <p>i Effektschätzung HR und 95 %-KI nach der Methode von Pike, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)</p> <p>j Berechnung unter Annahme asymptotischer Normalverteilung</p> |     |                         |     |                        |   |

(Fortsetzung)

- k Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- l Kleinste-Quadrate-Schätzung und Standardfehler aus einer Kovarianzanalyse in einem MMRM mit Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt und Baseline x Studienzeitpunkt als feste Effekte.
- m Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers
- n Erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll
- o Patienten, in denen mindestens eine der beiden Studienmedikationen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen wurde. Gemäß den Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei 108 Patienten (24,8 %) Dabrafenib und bei 104 Patienten (23,9 %) Trametinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.
- p Auswertungen zu neu aufgetretenen Krebserkrankungen für den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung. Gemäß den Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Datenschnitt vom 30. Juni 2017 Neoplasien bei 21 von 435 Patienten (5 %) im Kombinationstherapie-Arm und bei 17 von 432 Patienten (4 %) im Placebo-Arm als schwere UE berichtet (RR: 1,23; 95 %-KI [0,66; 2,28]; p = 0,5151).

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 1200 – 1590 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: 27. Februar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib soll 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 in Kombination mit Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie        | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:    |                              |
| Dabrafenib                      | 75.842,65 €                  |
| Trametinib                      | 56.792,06 €                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |                              |
| Beobachtendes Abwarten          | Nicht bezifferbar            |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken