

**Dabrafenib** (neues Anwendungsgebiet: Melanom in Kombination mit Trametinib)

Beschluss vom: 17. März 2016/5. Oktober 2023

gültig bis: unbefristet

In Kraft getreten am: 17. März 2016/5. Oktober 2023

BAnz AT 12.04.2016 B3/BAnz AT 22.01.2024 B2

**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>

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**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.]  <i>100 (28)</i>	352	17,2 [16,4; n. e.]  <i>122 (35)</i>	HR: 0,69 [0,53; 0,89] 0,005
2. Datenschnitt <sup>a</sup> (13.03.2015)	352	25,6 [22,6; n. e.]  <i>155 (44)</i>	352	18,0 [15,6; 20,7]  <i>194 (55)</i>	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 Gesund- heitsstatus	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 Zulassungs-behörde 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

**5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem Wirkstoff Dabrafenib eingesetzt werden können**

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem Wirkstoff Trametinib eingesetzt werden können, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

- Ausnahme von der Benennung von Trametinib (Mekinist) als Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, das aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann, da der G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination mit Beschluss zum Wirkstoff Dabrafenib vom 17.03.2016 (BAnZ AT 12.04.2016 B3) festgestellt hat.