

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trametinib (Mekinist[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

Monotherapie bei 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
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom. Quelle: AWMF 2013.....	14
Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom. Quelle: AWMF 2013.....	15
Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom. Quelle: AWMF 2013.	15
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms. Quelle: AWMF 2013.	16
Tabelle 3-5: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit malignem Melanom im Stadium III (Quelle: Nading 2010)	21
Tabelle 3-6: Effektivität der BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) und Trametinib in Monotherapie in klinischen Studien.....	28
Tabelle 3-7: Häufigkeit des Auftretens kutaner Neoplasien bei Therapie mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie unter Trametinib.....	29
Tabelle 3-8: Prävalenzen des malignen Melanoms im Jahr 2011 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (Quelle: http://www.krebsdaten.de , Abfrage am 10.07.2015).....	30
Tabelle 3-9: Inzidenzen des malignen Melanoms in den Jahren 2007 – 2011 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (Quelle: http://www.krebsdaten.de , Abfrage am 10.07.2015).....	32
Tabelle 3-10: Inzidenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2020. Angegeben wird die geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland.....	33
Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2020. Angegeben wird die geschätzte Anzahl der lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu am malignen Melanom erkrankt sind, in Deutschland.	33
Tabelle 3-12: Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien (Diagnosejahrgänge 1998 – 2012) und Anteil der resezierbaren und nicht-resezierbaren Tumore (Quellen: Tumorregister München 2013 und SEER Datendank)	35
Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung von Trametinib.	37
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-22: 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)	57
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	58
Tabelle 3-24: Dosisreduktionen	66
Tabelle 3-25: Dosisanpassungsschema	66
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs (Quelle: Vultur 2011). ...	19
Abbildung 3-2: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit malignem Melanom und multiplen Metastasen. Quelle: DGHO 2014	23
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2009 – 2010. Quelle: RKI 2013.	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALAT/ALT/GPT	Alaninaminotransferase
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT/AST/GOT	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BID	bis in die (lat., zweimal täglich)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
cuSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HE	Hämatoxylin-Eosin
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lungenembolie
LK	Lymphknoten
LLN	Lower limit of normal
LMM	Lentigo-maligna Melanom
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
NCI	National Cancer Institute
NM	Knotiges/noduläres Melanom
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organic Anion Transporter Polypeptide
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Programmed Death
PFS	Progression-free survival
QD	quaqua die (lat., einmal täglich)
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
RPED	Retinal pigment epithelium detachment
RVO	Retinal vein occlusion
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TVT	Tiefe Venenthrombose

UV	ultraviolett
ZfKD	Zentrum für Krebsdaten

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.

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Trametinib (Mekinist®) angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1.) (1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation wird für das vorliegende Dossier gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Vemurafenib herangezogen (2).

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 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 17. April 2013 statt (Beratungsanforderung 2013-B-009). Darin wurde Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Trametinib vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt. (3)

Aufgrund der Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, hat sich nachfolgend die zweckmäßige Vergleichstherapie für Trametinib geändert. Der G-BA informierte den pharmazeutischen Hersteller (zum damaligen Zeitpunkt GlaxoSmithKline) über diese Änderung in einem Schreiben vom 28. April 2014. Als neue zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Vemurafenib festgelegt (2).

Novartis folgt im Dossier der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Vorgangsnummer 2013-B-009) und des G-BA-Schreibens vom 28. April 2014.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 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) Novartis. Fachinformation Mekinist. 2015.
- (2) GBA. Beratungsanforderung 2013-B-009. Trametinib zur Behandlung des BRAF-V600 Mutation-positiven Melanoms. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2014.
- (3) GBA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-009. 2013.

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.

Ätiologie und Pathogenese

Das maligne Melanom („schwarzer Hautkrebs“) ist ein von den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) ausgehender, bösartiger Tumor. Es entsteht überwiegend in der Haut. (1)

Das maligne Melanom entsteht aufgrund von Mutationen in Genabschnitten, die für die Steuerung der Signalübertragungswege, die die Proliferation, Differentiation oder den Zelltod der betroffenen Melanozyten steuern, kodieren. Von diesen genetischen Veränderungen wird angenommen, dass sie überwiegend durch ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung) induziert werden. Bei Menschen mit dunkler Hautfarbe (Afrikaner, Asiaten) tritt es weitaus seltener auf als bei Menschen mit hellem Hauttyp. Ausnahmen bilden hier lediglich Melanome der Schleimhäute sowie der wenig oder nicht pigmentierten Handflächen und Fußsohlen. (2)

Auf den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Melanomentstehung weisen verschiedene Assoziationen hin. Zum einen ist die Inzidenz des malignen Melanoms bei hellhäutigen, UV-empfindlichen Personen (Hauttyp I und II) deutlich gegenüber Hauttyp III–IV erhöht. Weiterhin nimmt die Melanominzidenz bei Kaukasiern mit der Nähe des Wohnortes zum Äquator (höhere UV-Einstrahlung) zu. Die höchste Zunahme der Melanominzidenz wurde zudem an Körperregionen wie dem Körperstamm oder den Unterschenkeln beobachtet, die in den letzten Jahrzehnten durch eine Änderung der Freizeitgewohnheiten vermehrt der Sonne exponiert wurden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass vor allem die intermittierende Exposition hoher UV-Dosen, wie sie in Sonnenurlaube typischerweise vorkommt, das Melanomrisiko signifikant erhöht. Hier spielt offenbar die Sonnenexposition in der Kindheit eine besonders große Rolle. (2)

Die Gesamtzahl der pigmentierten Hautmale („Muttermale“, melanozytäre Nävi) ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms der Haut (3-5). Daneben spielen zusätzlich zu hoher UV-Exposition und hellem Hauttyp eine positive Eigen-

oder Familienanamnese sowie eine bestehende erworbene oder angeborene Immunsuppression eine Rolle für die Pathogenese des malignen Melanoms. (1)

Klinische Erscheinungsformen

Kutane Melanome sind meist bräunliche bis rötliche, bläuliche oder schwärzliche asymmetrische Hautveränderungen. Selten sind sie unpigmentiert (amelanotisches Melanom). Die morphologische Vielfalt ist sehr hoch. Die Diagnostik und Differentialdiagnose des malignen Melanoms sind entsprechend anspruchsvoll. Klinisch werden am häufigsten die folgenden Melanomtypen unterschieden (6, 7):

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Das SSM ist mit über 50% aller Melanome der häufigste Typ und entsteht bevorzugt um das 50. Lebensjahr. Es entwickelt sich oft über mehrere Jahre aus einem vorbestehenden Nävus. Bis auf Handfläche und Fußsohle kann es an jeder Körperstelle auftreten, wobei Rücken und Rumpf bei Männern sowie Waden und Beine bei Frauen die bevorzugte Lokalisation darstellen.

- Knotiges/noduläres Melanom (NM)

Das NM ist die zweithäufigste Erscheinungsform des malignen Melanoms (etwa 20%). Es hat die schlechteste Prognose von allen Melanomformen und entsteht überwiegend auf normaler Haut oder aber im Bereich und am Rand eines vorbestehenden Nävus. Das NM betrifft hauptsächlich Männer, meist im mittleren Alter und tritt vor allem an Rumpf, Kopf und Nacken auf.

- Lentigo-maligna Melanom (LMM)

Das LMM hat einen Anteil von ca. 10% an den malignen Melanomen und bildet sich auf sonnengeschädigter Haut hauptsächlich im Gesicht. Betroffen sind vorrangig Frauen über dem 65. Lebensjahr. Dabei stellt die Lentigo maligna die obligate Präkanzerose dar, aus welcher sich in einem Zeitraum von 5-15 Jahren ein LMM entwickelt.

- Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Ca. 4% der primären malignen Melanome sind im Bereich der Finger und Zehen, sowie Handinnenflächen und Fußsohlen zu finden. Betroffen sind eher ältere Personen über 65 Jahre.

- Sonderformen

Sonderformen umfassen das im Bereich der Schleimhäute vorkommende Melanom, das Melanom der Uvea, außerdem das amelanotische Melanom, das desmoplastische Melanom und Melanome, die im Bereich der Konjunktiven und der Hirnhäute lokalisiert sind.

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Tumorklassifikation ist eine entscheidende Grundlage für die prognostische und therapeutische Einordnung von Tumoren. Für das maligne Melanom wird derzeit die TNM-Klassifikation der AJCC („American Joint Committee on Cancer“) aus dem Jahr 2009 angewandt, für die in einer multivariaten Analyse 30.946 Patienten mit malignem Melanom in den Stadien I, II, III und 7.972 Patienten im Stadium IV untersucht wurden (8).

Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom. Quelle: AWMF 2013.

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1#
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor; # Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.		

Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom. Quelle: AWMF 2013.

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)+ b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n)+ b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	> 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	
+ Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.		

Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom. Quelle: AWMF 2013.

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 erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht
Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.		

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms. Quelle: AWMF 2013.

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mito-serate/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
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 drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten	Keine

	oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknoten- metastasen	
IV		Fernmetastasen

Natürlicher Verlauf

Melanome gehören zu den aggressivsten Tumoren der Haut. Obwohl weniger als 2% aller Hautkrebserkrankungen Melanome sind, verursachen sie über 80% der Hautkrebs-assoziierten Todesfälle (9). Dafür verantwortlich ist hauptsächlich die frühe Neigung zur lymphogenen und/oder hämatogenen Metastasierung (6). Die wichtigsten prognostischen Faktoren bei Patienten mit einem malignen Melanom sind die Dicke des Primärtumors nach Breslow zum Zeitpunkt der Exzision sowie das Vorliegen einer Fernmetastasierung (10). Weitere bedeutsame Prognosefaktoren sind Ulzerationen und die Höhe der Mitoserate (2).

Die Prognose ist vor allem vom Stadium der Erkrankung abhängig. Wird das maligne Melanom im Frühstadium mit einer Tumordicke $\leq 1\text{mm}$ diagnostiziert, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 85%. Für Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium III) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom ist die Prognose nach wie vor außerordentlich schlecht. So liegen die 1-Jahres-Überlebensraten je nach Ausmaß der Metastasierung lediglich bei 33-62% (8). Nach 5 Jahren sind nur noch 15-20% der Patienten am Leben. (11).

Kommt es bei Progression der Erkrankung zur Streuung des Tumors sind bei 70% der Patienten zunächst die regionalen Lymphknoten befallen. Darüber hinaus kann der Tumor regional im Rahmen von Mikrometastasen, Satellitenmetastasen (bis 2 cm um den Primärtumor) und In-Transit-Metastasen (zwischen Primärtumor und Lymphknoten) in die Haut streuen. Bei Fernmetastasierung sind häufig Lunge, Leber, Gehirn und Knochen betroffen. (6)

Das Melanom steht an dritter Stelle der Primärtumoren, die Hirnmetastasen verursachen. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln 37% der Patienten in Stadium IV klinisch nachweisbare Hirnmetastasen, zum Zeitpunkt des Todes wurden bei bis zu 75% der Patienten Hirnmetastasen nachgewiesen (12). Sie können schwerwiegende Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerz, Hemisymptomatik, akute Blutungen, organisches Psychosyndrom, Krampfanfälle oder Hirnnervenpareesen verursachen. Hirnmetastasen sind ein großes therapeutisches Problem und stellen die häufigste Todesursache bei Patienten mit metastasiertem Melanom dar. (2)

Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 58 Jahren, Männer erkranken im Mittel acht Jahre später (13).

Zielpopulation: Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem malignem Melanom

Trametinib ist zugelassen für die Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation.

Eine BRAF-Mutation kann bei etwa 50% der Melanome nachgewiesen werden (9, 14, 15). Die häufigste BRAF-Mutation ist die V600E Mutation, die mehr als 80% der in Melanomen gefundenen BRAF-Mutationen ausmacht. Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation, die an Position 600 der Proteinkette zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutaminsäure führt. Die V600K Mutation (Austausch von Valin durch Lysin) kommt bei etwa 16% der BRAF-Mutationen vor. Darüber hinaus wurden beim malignen Melanom noch verschiedene weitere Mutationen gefunden (16).

Die BRAF-V600-Mutation führt zur konstitutionellen Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs (17). Dieser Signalweg spielt für die Regulation von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) eine bedeutsame Rolle. Die konstitutionelle Aktivierung des MAPK-Signalweges durch die BRAF-V600-Mutation führt über die Phosphorylierung von MEK zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum (Abbildung 3-1). (9, 18)

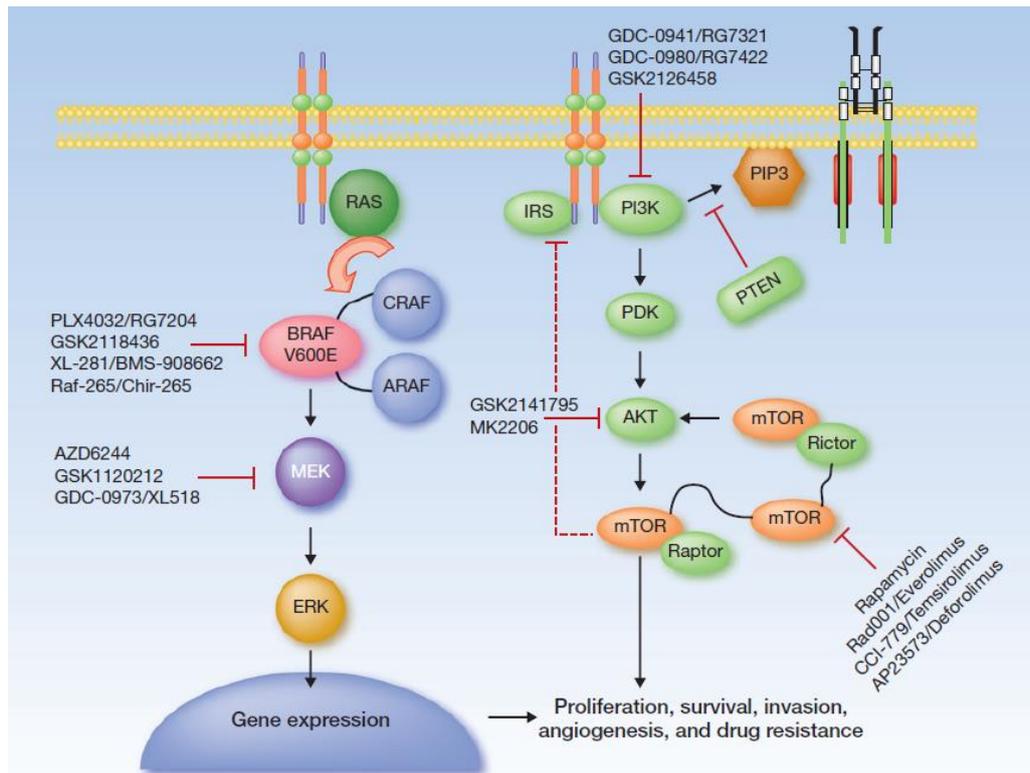


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs (Quelle: Vultur 2011).

Die BRAF-V600-Inhibition ist aufgrund des häufigen Vorkommens der BRAF-Mutation beim malignen Melanom für viele Patienten bisher die von Leitlinien empfohlene, primäre Therapieoption (1, 2).

Dafür standen bisher zwei zugelassene Arzneimittel in der Monotherapie in Deutschland zur Verfügung: die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib. Die zielgerichtete BRAF-V600-Inhibition ist eine vielversprechende Therapie, unter der hohe Ansprechraten erreicht werden können. Trotz den hohen initialen Ansprechraten ist der Therapieerfolg mittels BRAF-Inhibitoren limitiert. Nach 5-7 Monaten ist bei vielen Patienten eine Resistenzentwicklung zu verzeichnen. Das Ansprechen des Tumors auf die BRAF-V600-Inhibition ist zeitlich begrenzt. Mit der BRAF-Monotherapie kann das Fortschreiten der Erkrankung im Median für etwa 7 Monate kontrolliert werden (progressionsfreies Überleben), das mediane Gesamtüberleben beträgt etwa 14-20 Monate. Durch die Aktivierung verschiedener alternativer, häufig MAPK-abhängiger, Signalwege kann es jedoch im Therapieverlauf zu einer Resistenzentwicklung und somit erneut zum unkontrollierten Wachstum der malignen Zellen und einer Progression des Tumors kommen (19-21).

Daher ist die Entwicklung weiterer effektiver Therapien, deren Wirkweise die Inhibition des MAPK-Signalweges umfasst, eine sinnvolle und vielversprechende Maßnahme um das Wachstum BRAF-mutierter maligner Tumorzellen nachhaltig zu hemmen und die therapeutischen Optionen und damit auch die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-Mutation-positiven Melanom weiter zu verbessern (22).

Die Zulassung von Trametinib (Mekinist®) in Kombination mit Dabrafenib (Tafinlar®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignem Melanom mit BRAF-V600-Mutation stellt demzufolge einen großen Fortschritt in der Therapie des fortgeschrittenen BRAF-mutierten malignen Melanoms dar.

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2), sowie deren Kinaseaktivität. Damit hemmt Trametinib den MAPK-Signalweg an anderer Stelle, wie die BRAF-Inhibitoren (Abbildung 3-1). Trametinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation und zeigt Antitumorwirkungen in Melanom-Tiermodellen mit der BRAF-V600-Mutation. (23)

Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei der Kinasen des MAPK-Signalweges, MEK und RAF; die Kombination beider Arzneimittel ermöglicht somit eine gemeinsame Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation wirkt die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib synergistisch in vitro und verlängert in vivo die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei transplantierten Melanomen mit der BRAF-V600-Mutation. Patienten unter Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor zeigen höhere Ansprechraten sowie ein deutlich längeres Ansprechen auf Therapie, d.h. die Kombination beider Arzneimittel kann über eine komplette Blockierung des MAPK-Signalweges die Resistenzentwicklung deutlich verzögern. (23)

Wie der folgende Abschnitt zeigen wird, ist die derzeitige Auswahl an therapeutischen Optionen für Patienten mit BRAF V600-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom begrenzt. Darüber hinaus sind die verfügbaren therapeutischen Optionen mit spezifischen, oft schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet, so dass dringend weitere Therapiealternativen für diese schwer erkrankten Patienten benötigt werden.

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.

Seit den 1980er Jahren sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten in den westlichen Industrienationen deutlich gestiegen und haben sich teilweise mehr als verdreifacht. Die Sterberaten sind jedoch seit 1999 in Deutschland nahezu konstant bei etwa 2.500 Sterbefällen pro Jahr (13).

Aktuell liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für Frauen mit kutanem malignem Melanom bei 94% und für Männer bei 89%. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass mehr als die Hälfte der Melanome in einem noch frühen Tumorstadium (T1) entdeckt wird. (13)

Die Prognose für Patienten mit malignem Melanom wird jedoch mit höherem Tumorstadium deutlich schlechter. Daten der AJCC Melanom Staging Datenbank, die die Grundlage für die letzte Revision der Stadieneinteilung waren, weisen für Patienten im metastasierten Stadium III eine signifikante Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Metastasierung aus (8, 24).

Tabelle 3-5: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit malignem Melanom im Stadium III (Quelle: Nading 2010)

Tumorstadium	Patientenzahl (n)	5-Jahres-Überlebensrate (±SD)	10-Jahres-Überlebensrate (±SD)
IIIA	1196	0,78 ± 0,02	0,68 ± 0,02
IIIB* (inklusive N2c)	1391	0,59 ± 0,02	0,43 ± 0,02
IIIB (exklusive N2c)	992	0,54 ± 0,02	0,38 ± 0,02
IIIC	720	0,40 ± 0,02	0,24 ± 0,02
* Patienten mit intralymphatischen Metastasen (N2c) wiesen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 69% und 52% auf. SD: Standardabweichung			

Bei Patienten mit Stadium IV-Melanom (mit Fernmetastasen) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach den Daten des AJCC nur noch 15-20% (11), das mediane Überleben liegt etwa bei 8 (± 2) Monaten (8). Patienten mit malignem Melanom im nicht-resezierbaren oder metastasierten Tumorstadium weisen daher einen besonders hohen Therapiebedarf auf.

Die aktuelle S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms empfiehlt die folgenden Therapieoptionen (2):

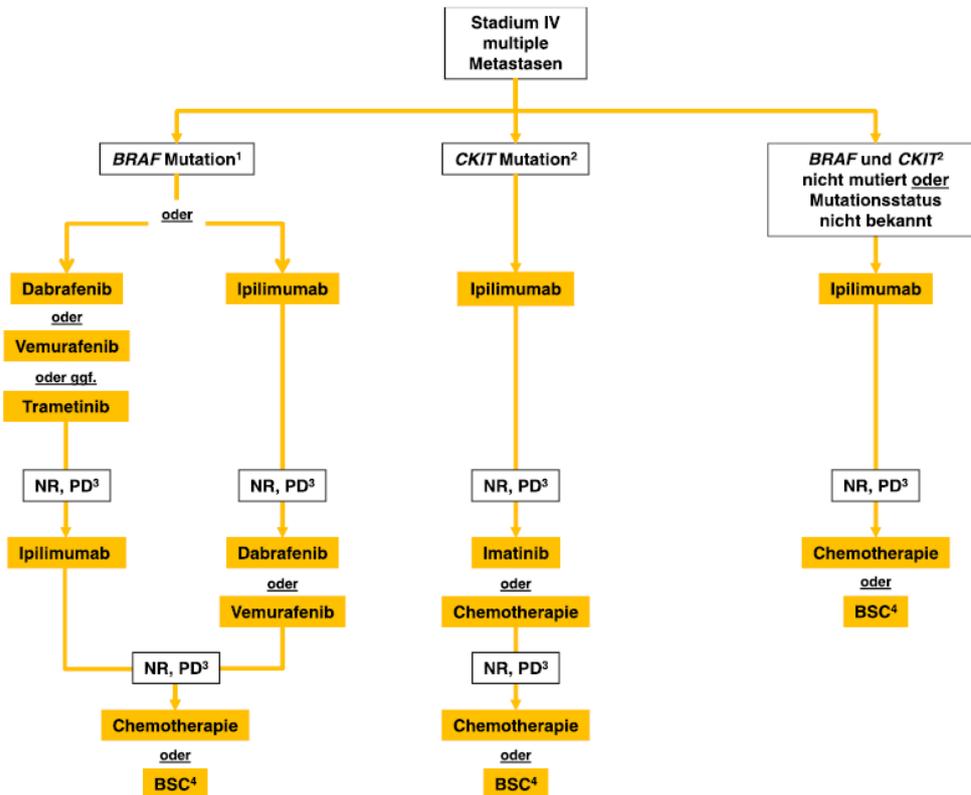
- Monochemotherapie Dacarbazin, Temozolomid oder Fotemustin, Polychemotherapie, Biochemotherapie mit Interferon-alpha oder Interleukin-2, wobei nur Dacarbazin für die Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen ist.
- Immuntherapie mit Ipilimumab.
- Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren: BRAF-Inhibitoren (bei Vorliegen einer BRAF-Mutation) und c-Kit-Inhibitoren (bei Vorliegen einer c-Kit-Mutation).

Dacarbazin wurde bisher in Deutschland am meisten verwendet und galt zuletzt als Standardtherapie für Patienten mit metastasiertem Melanom. Die objektive Ansprechrates unter Dacarbazin liegt bei 5–12%, wobei nur einzelne Patienten dauerhaft ansprechen. Für Dacarbazin konnte keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden. Diese konnte erst mit der Zulassung der BRAF-Inhibitoren erreicht werden. Daher ist Dacarbazin nicht mehr als therapeutischer Standard beim nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-mutierten malignen Melanom anzusehen. Es sei an dieser Stelle ergänzend darauf hingewiesen, dass auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) darauf hinweist, dass „Dacarbazin bei Patienten mit malignem Melanom und BRAF-V600-Mutation in der 1. st-line Therapie innerhalb klinischer Studien nur noch als Reservetherapeutikum“ anzusehen ist. Weiterhin ist Dacarbazin aus Sicht des BfArM auch in der „2nd-line Therapie durchaus kritisch zu sehen“. (1, 2, 25)

Die aktuelle Leitlinie der DGHO berücksichtigt bereits die Änderung der therapeutischen Standards und weist für die Therapie des metastasierten Melanoms nur noch zwei therapeutische Optionen auf (Abbildung 3-2):

- Die Inhibition des MAPK-Signalweges mittels der BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib) oder des MEK1/2-Inhibitors Trametinib und
- die Immuntherapie mit Ipilimumab.

Die jüngst zugelassenen neuen Therapieoptionen einschließlich der Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie sind in den DGHO-Empfehlungen ebenfalls noch nicht berücksichtigt.



Legende:

¹BRAF Mutation - aktivierende Mutationen im BRAF Gen;

²CKIT Mutation - aktivierende Mutationen im CKIT Gen, am häufigsten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen;

³NR- keine Remission, PD - progrediente Erkrankung;

⁴BSC - Best Supportive Care

Abbildung 3-2: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit malignem Melanom und multiplen Metastasen. Quelle: DGHO 2014

Es wird im Weiteren davon ausgegangen, dass die Therapieempfehlungen für Patienten im Stadium IV gemäß aktueller Leitlinien als derzeitige Therapieoptionen bislang für die Zielgruppe gemäß Zulassung von Trametinib, Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten malignen Melanom und BRAF-V600-Mutation im klinischen Versorgungsalltag regelhaft angewendet werden.

Immuntherapie

Seit dem Jahr 2011 steht Ipilimumab (Yervoy[®]) für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zur Verfügung. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch die Inhibition des „Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4“ (CTLA4) die T-Zell-vermittelte Immunantwort des Körpers verstärken kann. (26)

In der Zulassungsstudie betrug das mediane Gesamtüberleben mit Ipilimumab 10 Monate im Vergleich zu 6 Monaten mit einer experimentellen Vakzine-Therapie bei Patienten, die bereits systemisch vorbehandelt waren (27). In einer weiteren Phase III-Studie zur Erstlinientherapie betrug das mediane Überleben 11,2 Monate für die Kombination aus Ipilimumab und Dacarbazin im Vergleich zu 9,1 Monaten für Dacarbazin allein (28). Allerdings sind die Ansprechraten unter Ipilimumab mit 11- 15% niedrig. Das Tumoransprechen tritt im Allgemeinen bis zu 3 Monate verzögert ein (27-29). Da ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Ipilimumab derzeit nicht zur Verfügung steht, kann eine Eingrenzung auf Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Therapie profitieren a priori nicht erfolgen (30). Es muss daher in Kauf genommen werden, dass von allen mit Ipilimumab behandelten Patienten der weitaus größere Teil offenbar keinen Nutzen von der Behandlung hat.

Das Nebenwirkungsspektrum von Ipilimumab ist breit gefächert und kann gastrointestinale, kutane, hepatische, neurologische oder endokrine Nebenwirkungen umfassen, die zum Teil schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können und einen Therapieabbruch erforderlich machen (26). Umfangreiche Hinweise zum Nebenwirkungsmanagement sind Bestandteil des Risikomanagement-Plans (RMP) zu Ipilimumab. (26, 29)

Ipilimumab stellt gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen eher eine Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit geringer Tumorlast und langsamer Progression dar (2, 30). Der G-BA hat für Ipilimumab in der Erstlinientherapie des BRAF-V600-mutierten fortgeschrittenen Melanoms keinen Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib festgestellt (31).

Nivolumab (Opdivo[®]) bzw. das kürzlich zugelassene Pembolizumab (Keytruda[®]), sind wie Ipilimumab monoklonale Antikörper, die die T-Zell-Antwort aktivieren. Nivolumab bzw. Pembolizumab aktivieren über die PD („Programmed Death“) 1-Rezeptor-Blockade die antitumorale Immunantwort. (32)

Der Einsatz von Nivolumab in der Erstlinientherapie von BRAF-Mutation-positiven Melanomen ist derzeit noch unklar, da „es nur begrenzte Erfahrungen mit Nivolumab bei vorher unbehandelten Patienten mit positiver BRAF-Mutation des Melanoms“ gibt (32). Bei vorbehandelten Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (inklusive Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren) lag die Ansprechrate unter Nivolumab bei 38% versus 10,6% unter Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin) (33).

Häufige Nebenwirkungen unter Nivolumab waren Fatigue, Pruritus und Übelkeit. Behandlungsbedingte Grad-3/4-Nebenwirkungen umfassten eine Erhöhung des Lipase-Spiegels, eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Anämie und Fatigue (33, 34).

BRAF-Inhibitoren

Mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib (EU-Zulassung 2012) und Dabrafenib (EU-Zulassung 2013) für die Behandlung des inoperablen oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation wurde in klinischen Studien erstmals eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Chemotherapie nachgewiesen (35, 36).

Die aktuellen Überlebensdaten aus der Phase-III-Studie von Vemurafenib versus Dacarbazin bei Patienten mit BRAF-mutiertem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom weisen eine signifikant längeres medianes Gesamtüberleben für Patienten unter Vemurafenib aus: 13,6 Monate versus 9,7 Monate unter Chemotherapie. Ebenso war das progressionsfreie Überleben unter Vemurafenib signifikant länger als unter Chemotherapie: 6,9 Monate versus 1,6 Monate (37). Unter Dabrafenib war das progressionsfreie Überleben ebenfalls signifikant länger als unter Dacarbazin: 6,9 Monate versus 2,7 Monate. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 18,2 Monaten versus 15,6 Monate unter Dacarbazin (38).

Das Ansprechen auf Therapie mit Vemurafenib bzw. Dabrafenib liegt bei 48% und 50% (36, 39).

Ein klassenspezifischer Effekt der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren ist insbesondere das häufige Auftreten von hyperproliferativen kutanen Nebenwirkungen. Unter Dabrafenib wird bei 10% das Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen/Keratoakanthomen beobachtet. Unter Vemurafenib wurden Plattenepithelkarzinome sogar bei etwa 20% der Patienten und Keratoakanthome bei 11% der Patienten beobachtet. (37, 38) Weitere häufige Nebenwirkungen unter Dabrafenib umfassen Hyperkeratosen, Papillome der Haut, Kopfschmerzen, Fieber und Arthralgien. Gelegentlich wurde das Auftreten neuer primärer Melanome berichtet. Unter Vemurafenib treten sehr häufig (eher hyperkeratotische) Hautrötungen, Arthralgien, Müdigkeit, Haarausfall und Übelkeit auf. Das Auftreten neuer Melanome wurde häufig berichtet. Eine Besonderheit unter Vemurafenib ist das sehr häufige Auftreten erhöhter Lichtempfindlichkeit (Photosensibilität) (40,7% der Patienten in der BRIM-3-Studie). Dies kann zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen. (35, 37, 40-43)

Trotz hoher Ansprechraten in den klinischen Studien und deutlichen Vorteilen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, kann es im Therapieverlauf mit BRAF-Inhibitoren zur

Resistenzentwicklung und damit einem weiteren Fortschreiten des Tumors kommen. Im Median betrug die Zeit bis zur Progression des Tumors in den Zulassungsstudien für 6,9 Monate für Dabrafenib- bzw. Vemurafenib-Monotherapie (37, 42). Die Mechanismen der Resistenzentwicklung sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Grundsätzlich scheinen Mutationen im BRAF-Gen keine maßgebliche Rolle zu spielen. Vielmehr scheint die Re-Aktivierung des MAPK-Signalweges über MAPK-abhängige Mechanismen von Bedeutung zu sein. (20, 44).

Trotz der hohen Effektivität der Therapie mit BRAF-Inhibitoren kann das Ziel einer langfristigen Tumorkontrolle noch nicht für die Mehrzahl der Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom erreicht werden, so dass der Bedarf für eine weitere Verbesserung der Therapie und damit des Überlebens der Patienten besteht.

Kombinationstherapie von Trametinib und Dabrafenib

Die Kombination eines BRAF-Inhibitors mit einem MEK-Inhibitor kann die Resistenzentwicklung deutlich verzögern, den antiproliferativen Therapieeffekt verstärken und somit zu einer nachhaltigen Hemmung des Tumorwachstums führen. (21)

Trametinib (Mekinist[®]) wurde im Juni 2014 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignem Melanom mit BRAF-V600-Mutation zugelassen. Am 25. August 2015 erfolgte die Zulassungserweiterung auf die Kombinationstherapie mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Trametinib ist ein oral wirksamer, reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2), sowie deren Kinaseaktivität. Trametinib supprimiert die Spiegel an phosphoryliertem ERK und inhibiert somit den MAPK-Signalweg und hemmt das Tumorwachstum. (23)

In der Phase-I/II-Studie zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber Dabrafenib Monotherapie hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben (9,4 Monate versus 5,8 Monate, $p < 0,001$) und der Rate kompletter oder partieller Remissionen (76% versus 54%; $p = 0,03$) (45). In der Phase-III-Studie COMBI-d lag das Ansprechen auf Therapie unter Dabrafenib/ Trametinib bei 67% versus 51% unter Dabrafenib. Das progressionsfreie Überleben betrug in der ersten Zwischenanalyse 9,3 Monate unter Kombinationstherapie und 8,8 Monate unter Dabrafenib Monotherapie. (46) In der letzten Auswertung lag das progressionsfreie Überleben bei 11,0

Monaten unter Kombinationstherapie versus 8,8 Monate unter Dabrafenib alleine. Das mediane Gesamtüberleben war im Dabrafenib/Trametinib-Arm deutlich länger als im Dabrafenib-Arm (25,1 Monate versus 18,7 Monate) (47).

Die Kombinationstherapie von Trametinib und Dabrafenib erwies sich als vorteilhaft gegenüber Vemurafenib hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben (11,4 Monate versus 7,3 Monate; $p < 0,001$) und Ansprechen auf Therapie (64% versus 51%) (48).

Zudem scheint sich die Kombinationstherapie positiv auf die kutanen Nebenwirkungen auszuwirken. Die kutanen Neoplasien, insbesondere kutane Plattenepithelkarzinome, treten unter Kombinationstherapie deutlich seltener auf als unter Monotherapie mit Dabrafenib oder Vemurafenib (45, 48).

Aufgrund der überzeugenden Effektivität und des vorteilhaften Nebenwirkungsprofils ist davon auszugehen, dass die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib sich als neue Standardtherapie des malignen Melanoms etablieren wird. Für Patienten, die eine Unverträglichkeit für BRAF-Inhibitoren aufweisen, ist die Monotherapie mit Trametinib eine effektive Alternative.

Trametinib (Monotherapie)

In der Phase-III-Studie (METRIC) zeigte sich ein signifikant höheres Ansprechen auf Therapie mit Trametinib gegenüber Chemotherapie (Dacarbazin und Paclitaxel): 22% versus 8%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 4,8 Monaten für Trametinib versus 1,5 Monaten unter Chemotherapie ($p < 0,001$). (49). Das mediane Gesamtüberleben ist unter Trametinib deutlich höher als unter Dacarbazin: 15,6 Monate versus 11,3 Monate (siehe Modul 4B).

Zudem hat Trametinib einen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie mit Dacarbazin. Die Chemotherapie ist mit größeren funktionellen Einschränkungen, stärkeren Verschlechterungen des Gesundheitsstatus und deutlicheren Symptomverschlechterungen verbunden als die Therapie mit Trametinib. Unter Trametinib zeigten sich für einige Funktionsskalen und Symptome des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens sogar Verbesserungen (50).

Tabelle 3-6: Effektivität der BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) und Trametinib in Monotherapie in klinischen Studien.

Studien-Arm	Patientenzahl	ORR (%)	Medianes PFS (Monate)	Medianes OS (Monate)
<i>BRIM-3 (Quelle: Mc Arthur 2014)</i>				
Vemurafenib (Patienten mit V600E-Mutation)	295	59	6,9	13,3
Vemurafenib (Patienten mit V600K-Mutation)	33	45	5,9	14,5
Dacarbazin	338	8,6	1,6	9,7
<i>BREAK-3 (Quellen: Hauschild 2012, Hauschild 2013)</i>				
Dabrafenib	187	53	5,1	18,2
Dacarbazin	63	6	2,7	15,6
<i>METRIC (Quelle: Flaherty 2012, Modul 4B)</i>				
Trametinib	214	22	4,8	15,6
Dacarbazin	108	8	1,5	11,3

Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Trametinib umfassen Hautausschläge, gastrointestinale Symptome, Fatigue und periphere Ödeme. Das Auftreten von Neoplasien der Haut wurde bislang unter Trametinib-Monotherapie nicht beobachtet. (23, 49)

Insgesamt erweist sich das Nebenwirkungsprofil von Trametinib als vorteilhaft hinsichtlich des Auftretens neuer kutaner (benigner und maligner) Tumore. Die unter Vemurafenib häufig berichtete Erhöhung der Photosensibilität tritt unter Trametinib ebenfalls nicht auf (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Häufigkeit des Auftretens kutaner Neoplasien bei Therapie mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie unter Trametinib.

Arzneimittel	Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen	Auftreten von Keratoakanthomen	Auftreten von neuen primären Melanomen	Auftreten von Papillomen
Vemurafenib (Mc Arthur 2014)	20%	11%	2%	28%
Dacarbazin (Hauschild 2012)	6% **		2%	13%*
Trametinib (Flaherty 2012)	0%	k.A.	k.A.	k.A.
<p>* Angabe umfasst alle Hyperkeratosen definiert als Akanthome, Fibrome, aktinische Keratosen, Hyperkeratosen, Keratosis pilaris, lichenoiden Keratosen, Papillome, seborrhoische Keratosen und Hautpapillome.</p> <p>** Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthome wurden zusammengefasst berichtet.</p> <p>k.A.: keine Angabe.</p>				

Aufgrund der mit BRAF-Inhibitoren vergleichbaren Verlängerung der Überlebenszeit, guten Ansprechraten und einem überlegenen Nebenwirkungsprofil stellt die Monotherapie mit Trametinib eine effektive und sichere Therapieoption für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem malignem Melanom dar. Insbesondere für Patienten, die eine Unverträglichkeit für BRAF-Inhibitoren aufweisen, kann Trametinib eine unverzichtbare Therapiealternative darstellen.

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 Jahr 2011 lebten nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten etwa 84.805 Menschen mit malignem Melanom in Deutschland (5-Jahres-Prävalenz). Im gleichen Zeitraum verstarben 2.921 Patienten an dieser Erkrankung. Die Sterberate für diese Erkrankung hat sich seit 1999 nicht verändert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in 2011 betrug 89% für Männer und 94% für Frauen. Wie bereits oben berichtet, trägt zu diesen

vergleichsweise hohen Überlebensraten bei, dass mehr als die Hälfte der Melanome in einem noch frühen Tumorstadium (T1) erkannt und therapiert werden kann. Dieser Anteil hat sich seit 2008 nach den Angaben des RKI merklich erhöht. Dazu trägt das in 2008 eingeführte gesetzliche Früherkennungsprogramm bei. (13, 51)

Demgegenüber steht eine sehr schlechte Prognose für Patienten mit Stadium IV-Melanom (mit Fernmetastasen) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15-20% (11).

Tabelle 3-8: Prävalenzen des malignen Melanoms im Jahr 2011 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (Quelle: <http://www.krebsdaten.de>, Abfrage am 10.07.2015)

Altersgruppe (Jahre)	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
Frauen				
0 - 44	2.516	4.864	7.052	10.661
45 - 54	1.835	3.622	5.320	8.143
55 - 64	1.578	3.024	4.486	6.981
65 - 74	1.916	3.775	5.638	8.780
75	2.023	3.921	5.778	8.899
Gesamt	9.868	19.206	28.274	43.464
Männer				
0 - 44	1.375	2.607	3.757	5.648
45 - 54	1.475	2.760	3.969	5.955
55 - 64	1.900	3.616	5.166	7.619
65 - 74	2.911	5.637	8.357	12.513
75	2.151	4.207	6.228	9.606
Gesamt	9.812	18.827	27.477	41.341
<i>Die n-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der n vorhergehenden Jahre neu an Krebs erkrankt sind.</i>				

Bei 10.247 Männern und 10.101 Frauen wurde im Jahre 2011 ein malignes Melanom der Haut neu diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 58 Jahren, Männer erkranken im Mittel acht Jahre später. Dem entspricht ein höheres Erkrankungsrisiko und deutlich höhere Erkrankungsraten von jüngeren Frauen (unter 55 Jahre) und älterer Männer über 55 Jahre (Abbildung 3-3). Das Risiko jemals an einem malignen Melanom zu erkranken ist hingegen bei beiden Geschlechtern gleich hoch (Lebenszeitrisiko: 1,8%). (13)

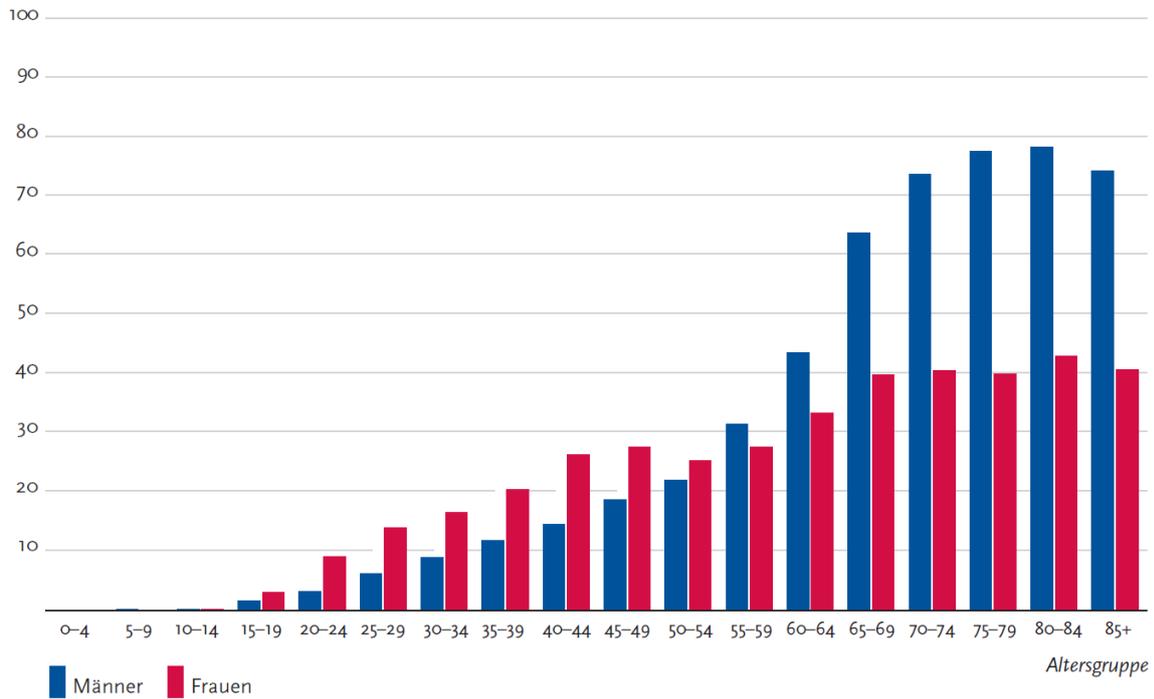


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2009 – 2010. Quelle: RKI 2013.

Tabelle 3-9: Inzidenzen des malignen Melanoms in den Jahren 2007 – 2011 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (Quelle: <http://www.krebsdaten.de>, Abfrage am 10.07.2015)

Diagnose-jahr	Anzahl der Patienten mit Neuerkrankung am malignen Melanom nach Altersgruppen																
	0 - 4	5 - 9	10 - 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
Frauen																	
2007	< 5	< 5	< 5	41	186	284	377	537	789	642	582	633	702	949	691	590	528
2008	< 5	< 5	< 5	59	228	333	394	632	877	805	734	761	735	998	964	692	611
2009	< 5	< 5	< 5	62	218	332	398	590	959	913	800	801	758	1082	1.041	724	660
2010	< 5	< 5	< 5	68	250	375	407	507	893	1.045	778	777	737	956	1.094	743	653
2011	< 5	< 5	< 5	30	218	380	435	529	849	1.033	868	799	822	889	1.109	831	686
Männer																	
2007	< 5	< 5	< 5	17	73	132	183	332	488	455	561	643	819	1.243	1.126	857	468
2008	< 5	< 5	< 5	46	108	149	213	375	567	635	679	796	948	1.549	1.546	929	545
2009	< 5	< 5	< 5	35	80	181	211	337	548	676	660	839	987	1.619	1.682	1.043	666
2010	< 5	< 5	< 5	41	86	147	234	329	489	681	695	871	993	1.473	1.656	1.090	677
2011	< 5	< 5	< 5	34	90	172	210	299	536	699	827	841	1.089	1.338	1.756	1.214	758

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 die Inzidenz des malignen Melanoms im Jahr 2014 auf 19.700 Patienten (Männer: 10.100; Frauen: 9.600) (13). Basierend auf der Inzidenz des malignen Melanoms im Jahr 2010 und der Schätzung des RKIs für das Jahr 2014 ergibt sich ein Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms von ca. 120 Patienten pro Jahr.

Unter der Annahme, dass dieser steigende Trend anhält, ist für 2020 eine Anzahl von 20.420 Patienten, die neu am malignen Melanom erkranken, zu erwarten.

Tabelle 3-10: Inzidenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2020. Angegeben wird die geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland.

	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr	19.220 ¹	19.700 ¹	19.820	19.940	20.060	20.180	20.300	20.420
¹ RKI 2013 <i>Die kursiv gedruckten Angaben basieren auf eigenen Schätzungen.</i>								

Bei einer steigenden Inzidenz und gleichbleibenden Sterberaten kann von einem Anstieg der Prävalenz in den kommenden Jahren ausgegangen werden. Unter Zuhilfenahme der Prävalenzdaten des ZfKD zeigt sich ein Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz um 3.421 Patienten/Jahr für die Jahre 2004 (5-Jahresprävalenz: 60.861 am malignen Melanom erkrankte Personen) bis 2011 (5-Jahres-Prävalenz: 84.805 am malignen Melanom erkrankte Personen) (52). Setzt sich dieser Trend fort, so ist mit 115.590 prävalenten Patienten in 2020 zu rechnen (Tabelle 3-11).

Grundsätzlich könnte es mit der Einführung neuer Therapien, die das Gesamtüberleben beeinflussen, zu einer Abnahme der Sterblichkeit kommen. Dies könnte sich dann bei gleichbleibend steigender Inzidenz zunächst in einer Erhöhung 5-Jahres-Prävalenz zeigen. Auch aufgrund der Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigenden Faktoren und veränderten Maßnahmen zur Früherkennung bleibt unsicher, ob die Trends hinsichtlich der Prävalenz, Inzidenz und Letalität bestehen bleiben.

Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2020. Angegeben wird die geschätzte Anzahl der lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu am malignen Melanom erkrankt sind, in Deutschland.

	2004	2011	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Anzahl der Erkrankten pro Jahr	60.861 ¹	84.805 ¹	98.487	101.908	105.328	108.749	112.170	115.590
¹ ZfKD Datenbankabfrage am 12.07.2015 <i>Die kursiv gedruckten Angaben basieren auf eigenen Schätzungen.</i>								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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.

Im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Vemurafenib hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine eigene Fallzahlschätzung für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-positivem malignem Melanom durchgeführt, auf die sich nachfolgend der G-BA bei den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und Dabrafenib bezogen hat (53). Der G-BA ging von einer Anzahl von rund 1.400 Patienten in der Zielpopulation aus (die Schätzung des IQWiG ergab eine Untergrenze von 1.382 Patienten pro Jahr mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-positivem malignem Melanom).

Nachfolgend soll in Anlehnung an die Vorgehensweise des IQWiG anhand der aktuellen Daten eine neue Schätzung der gemäß Zulassung von Trametinib relevanten Patientenpopulation vorgenommen werden.

Dabei wird in folgenden Schritten vorgegangen:

1. Definition und (falls möglich) Fallzahlschätzung der potentiell relevanten Subpopulationen:
 - Subgruppe 1 – neu erkrankte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV);
 - Subgruppe 2 – Rezidivfälle mit Fernmetastasen (Stadium IV);
 - Subgruppe 3 – prävalente Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (alle Stadien außer Stadium IV).
2. Berücksichtigung des Anteils von Patienten mit BRAF-V600-Mutation auf die Gesamtzahl der Patienten aus den Subgruppen 1-3.

Subgruppe 1:

Tabelle 3-12: Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien (Diagnosejahrgänge 1998 – 2012) und Anteil der resezierbaren und nicht-resezierbaren Tumore (Quellen: Tumorregister München 2013 und SEER Datendank)

Krankheitsstadium	Verteilung der Tumor-Stadien ^a	Anteil resezierbarer Tumore ^b	Anteil nicht-resezierbarer Tumore ^b
Stadium I			
Stadium IA	41,3%	97,5%	2,5%
Stadium IB	23,9%	99,4%	0,6%
Stadium II			
Stadium IIA	10,5%	98,3%	1,7%
Stadium IIB	7,5%	98,7%	1,3%
Stadium IIC	2,2%	98,6%	1,4%
Stadium III			
Stadium IIIA	1,5%	98,2%	1,8%
Stadium IIIB	2,1%	99,0%	1,0%
Stadium IIIC	1,2%	94,6%	5,4%
Stadium IV	9,9%	entfällt	entfällt
a: Tumorregister München 2013			
b: SEER 17, entnommen aus dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Vemurafenib (Zelboraf®).			

Ausgehend von einer Inzidenz von 20.348 Patienten für das Jahr 2011 (51) und unter Berücksichtigung der Verteilung der Tumorstadien gemäß der Veröffentlichung des Tumorregisters München (54) und unter zusätzlicher Berücksichtigung des Anteil von Patienten mit nicht-resezierbaren Tumoren (Tabelle 3-12), ergibt sich für die Subgruppe 1 eine Anzahl von insgesamt 2.037 Patienten, die sich, wie folgt auf die relevanten Tumorstadien verteilt: 5 Patienten im Stadium IIIA, 4 Patienten im Stadium IIIB, 13 Patienten im Stadium IIIC und 2014 Patienten im Stadium IV (die Abweichung zur Summe ist rundungsbedingt).

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Verteilung der Tumorstadien nur Fälle umfasst, deren Tumorstadium eindeutig bestimmbar war. Das bedeutet für die oben berichteten Patientenzahlen, dass diese Schätzung eine Obergrenze der relevanten Patientenpopulation abbildet. Unter Einbeziehung der nicht-einteilbaren Fälle und der Fälle ohne Angabe (n=8.826 von insgesamt 16.369 Fällen), stellt sich die Verteilung der Stadien III und IV wie folgt dar: Stadium IIIA: 0,5%, Stadium IIIB: 0,6%, Stadium IIIC: 0,4% und Stadium IV: 3,0% (54). Entsprechend der oben genannten Methodik ergibt sich damit für Subgruppe 1 eine Anzahl von insgesamt 618 Patienten, die sich, wie folgt auf die relevanten Tumorstadien verteilt: 2 Patienten im Stadium IIIA, 1 Patient im Stadium IIIB, 4 Patienten im Stadium IIIC

und 610 Patienten im Stadium IV (die Abweichung zur Summe ist rundungsbedingt). Diese Schätzung stellt die untere Grenze für die Subgruppe 1 dar.

Insgesamt ist also von einer Spannweite von 618 – 2.037 Patienten in Subgruppe 1 auszugehen.

Subgruppe 2:

Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Erstdiagnosen (Subgruppe 1) wird die Patientenpopulation eindeutig unterschätzt, da auch Patienten mit zunächst nicht relevanter Erstdiagnose mit resezierbarem Tumor im Stadium I, II oder III ein Rezidiv entwickeln und damit in die Zielgruppe von Trametinib gemäß Zulassung fallen können. Daher soll eine Abschätzung der Rezidivfälle mit Fernmetastasen erfolgen.

Diese Schätzung erfolgt annäherungsweise über die Todesursachenstatistik: im Jahr 2011 verstarben 2.921 Patienten am malignen Melanom. Davon sind die inzidenten Fälle, die im selben Jahr verstarben abzuziehen. Die 1-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV wurde analog zur Vorgehensweise des IQWiG und in Anlehnung an aktuelle Daten mit 43% angenommen (53, 55), d.h. 57% der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV versterben im selben Jahr. Im Jahr 2011 traten 610 – 2.014 inzidente Fälle im Stadium IV auf, davon verstarben entsprechend 348 – 1.148 Patienten.

Insgesamt sind unter den 2.921 Verstorbenen im Jahr 2011 1.773 - 2.573 Personen mit Rezidiv und Fernmetastasen.

Schätzung der Subgruppe 3:

Grundsätzlich müssten für die Schätzung der Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Trametinib in Frage kommt, auch Patienten einbezogen werden, die nicht in Subgruppe 1 oder 2 fallen, also prävalente Patienten mit nicht-resezierbarem BRAF-V600-mutierten Melanom außer Stadium IV, die zunächst eine Erstdiagnose erhielten, die nicht in Indikation von Trametinib fällt (resezierbares Melanom im Stadium I, II oder III), die aber im Rahmen des Fortschreitens der Erkrankung in das Zulassungsgebiet von Trametinib fallen. Die aktuellsten Zahlen zur Prävalenz des malignen Melanoms weist die Datenbank des Zentrums für Krebsregister Daten aus: die Anzahl von lebenden Patienten mit malignem Melanom wird für das Jahr 2011 mit 84.805 Patienten angegeben (5-Jahres-Prävalenz). Für die Verteilung der Tumorstadien bei prävalenten Patienten wurde keine Angabe in der Literatur gefunden. Ebenso wurde keine Quelle gefunden, die die Häufigkeit der BRAF-V600-Mutation oder die Resezierbarkeit des Tumors bei prävalenten Patienten ausweist. Daher kann die Subgruppe 3

im Folgenden nicht weiter quantitativ eingegrenzt werden und bleibt in der Schätzung der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation unberücksichtigt, da die komplette Anzahl der 84.805 Patienten eine deutliche Überschätzung darstellen würde.

Hinsichtlich der Interpretation der geschätzten Spannweite der Gesamtpatientenzahl ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine Untergrenze handelt, da Subgruppe 3 nicht näher quantifiziert werden konnte.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass alle Schätzungen aufgrund fehlender Angaben Patienten unter 18 Jahre mit einschließen.

Der Anteil der BRAF-V600-mutierten Melanome wird bei Patienten im Stadium IV mit 43% - 44% angegeben (14, 15).

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 1.028 – 2.028 Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten, nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung von Trametinib.

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Anteil BRAF-positive Patienten	Gesamt
Unterer Schätzwert	618	1.773	Nicht berechenbar	43%	1.028
Oberer Schätzwert	2.037	2.573	Nicht berechenbar	44%	2.028

Es wird angenommen, dass alle Patienten auf eine vorhandene BRAF-V600-Mutation getestet werden

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 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

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)
Trametinib als Monotherapie	1028 – 2.028	1.400 [891 – 1.758]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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.

Nach den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren in 2014 70.290.000 Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (56). Der Bevölkerungsstand in Deutschland betrug am 30.09.2014 81.083.600 Einwohner (57). Daraus ergibt sich ein Anteil an GKV-versicherten Personen von 86,7%. Unter Berücksichtigung dieses GKV-Anteils wird die Anzahl der GKV-Patienten in Deutschland in der Zielpopulation ermittelt. Diese weist eine Spannweite von 891 – 1.758 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignen Melanom auf. Da die Anzahl von 1.400 Patienten, auf die sich der G-BA bei den Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V von Vemurafenib und Dabrafenib bezogen hat, in dieser Spannweite liegt, wird diese übernommen und auf die Zielpopulation gemäß Zulassung von Trametinib angewandt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Trametinib als Monotherapie	Erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	erheblich	1.400

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenz (Subgruppe 1: neu erkrankte Personen) und über die Todesursachenstatistik (Subgruppe 2: Rezidivfälle) des malignen Melanoms wurde eine Spannweite von 891 – 1.758 erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ermittelt, für die eine Behandlung mit Trametinib in Frage kommt. Da diese Spannweite vergleichbar zu der bisher vom G-BA angewandten Fallzahl aus der Schätzung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Vemurafenib ist (rund 1.400 Patienten), wird diese auf das Anwendungsgebiet von Trametinib übertragen. Die angenommene Anzahl stellt eine Untergrenze dar.

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 - 3.2.2 wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Die Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation, zum therapeutischen Bedarf wurden den Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI, www.rki.de) und des Zentrums für Krebsdaten (ZfKD; www.krebsdaten.de) entnommen.

Zu gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Medline auf der Suchplattform www.pubmed.gov. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert. Zudem wurde Literatur hinzugezogen, die dem pharmazeutischen Unternehmer zu den Fragestellungen bekannt war. In der Regel wurde Volltextliteratur herangezogen. Weiterhin wurde Lehrbuchwissen verwendet.

Zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 wurden die Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2014 verwendet, die als öffentliche Statistik auf den Seiten des Bundesministeriums für Gesundheit zugänglich ist. Des Weiteren in der aktuellen Bevölkerungstand zum 30.09.2014 ein, der über das Statistische Bundesamt (www.destatis.de) ermittelt wurde.

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) DGHO. Melanom - Leitlinie 2014 [01.07.2015]. Available from: www.onkopedia.com.
- (2) AWMF. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 1.1 2013 [20.06.2015]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.

- (3) Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. 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. *The Journal of investigative dermatology*. 1994;102(5):695-9.
- (4) Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(3):459-68.
- (5) Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer*. 1990;66(2):387-95.
- (6) Braun-Falco O PP, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie*. 5. Auflage ed: Springer Verlag; 2005.
- (7) Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin pharmacology and applied skin physiology*. 2001;14(5):280-90.
- (8) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
- (9) Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(7):1658-63.
- (10) Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365(9460):687-701.
- (11) ACS. Melanoma Skin Cancer 2015 [04.07.2015]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf>.
- (12) Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2009;16(3):248-55.
- (13) RKI. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
- (14) Heinzerling L, Baiter M, Kuhnappel S, Schuler G, Keikavoussi P, Agaimy A, et al. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations. *British journal of cancer*. 2013;109(11):2833-41.
- (15) Schlaak M, Bajah A, Podewski T, Kreuzberg N, von Bartenwerffer W, Wardelmann E, et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. *The British journal of dermatology*. 2013;168(4):708-16.

- (16) Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y, Perrotta R, Libra M, McCubrey JA, et al. Melanoma: molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *International journal of oncology*. 2009;34(6):1481-9.
- (17) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
- (18) Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both? *Current oncology reports*. 2011;13(6):479-87.
- (19) Shi H, Moriceau G, Kong X, Koya RC, Nazarian R, Pupo GM, et al. Preexisting MEK1 exon 3 mutations in V600E/KBRAF melanomas do not confer resistance to BRAF inhibitors. *Cancer discovery*. 2012;2(5):414-24.
- (20) Poulikakos PI, Rosen N. Mutant BRAF melanomas--dependence and resistance. *Cancer cell*. 2011;19(1):11-5.
- (21) Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(4):559-70.
- (22) Poulikakos PI, Solit DB. Resistance to MEK inhibitors: should we co-target upstream? *Science signaling*. 2011;4(166):pe16.
- (23) Novartis. Fachinformation Mekinist. 2015.
- (24) Nading MA, Balch CM, Sober AJ. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2010;29(3):142-7.
- (25) BfArM. Schriftliche Stellungnahme. In: GSK, editor. Bonn 2013.
- (26) BMS. Fachinformation Yervoy. 2015.
- (27) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):711-23.
- (28) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2517-26.
- (29) Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2691-7.
- (30) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *European journal of cancer*. 2012;48(15):2375-90.

- (31) GBA. 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). 2014.
- (32) BMS. FACHINFORMATION OPDIVO® 10 mg/ml. 2015.
- (33) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):375-84.
- (34) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):320-30.
- (35) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
- (36) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2507-16.
- (37) McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(3):323-32.
- (38) Hauschild AG, J.J.; Demidov, L.V.; Jouary, T.; Gutzmer, R.; Millward, M.; Rutkowski, P.; Blank, C.U.; Miller, W.H.; Kaempgen, E.; Martin-Agarra, S.; Karaszewska, B.; Mauch, C.; Chiarion-Sileni, V.; Mirakhur, B.; Guckert, M.E.; Swann, S.; Haney, P.; Goodman, V.L.; Chapman, P.B. . An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):9013.
- (39) Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(11):1087-95.
- (40) Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):436-44.
- (41) Stafford R, Farrar MD, Kift R, Durkin MT, Berry JL, Webb AR, et al. The impact of photosensitivity disorders on aspects of lifestyle. *The British journal of dermatology*. 2010;163(4):817-22.

- (42) Novartis. Fachinformation Tafinlar. 2015.
- (43) Roche. Fachinformation Zelboraf. 2015.
- (44) Alcala AM, Flaherty KT. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(1):33-9.
- (45) Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *The New England journal of medicine*. 2012;367(18):1694-703.
- (46) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(20):1877-88.
- (47) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015.
- (48) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):30-9.
- (49) Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*. 2012;367(2):107-14.
- (50) Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P, et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(3):700-6.
- (51) ZfKD. Datenbankabfrage - Inzidenz. 2015.
- (52) ZfKD. Datenbankabfrage - Prävalenzen Trend. 2015.
- (53) IQWiG. IQWiG-Berichte Nr. 133 - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.
- (54) München T. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild. 2013.
- (55) Song X, Zhao Z, Barber B, Farr AM, Ivanov B, Novich M. Overall survival in patients with metastatic melanoma. *Current medical research and opinion*. 2015;31(5):987-91.
- (56) BMG. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -. 2016.
- (57) Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2014.

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.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trametinib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich 1x täglich 2 mg	365 Behandlungen mit Trametinib	1
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich 2x täglich 960 mg Vemurafenib	730 Behandlungen mit Vemurafenib	1
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-3 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Trametinib in Monotherapie und der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für die Patientengruppe der erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten BRAF-V600-positivem malignen Melanom aus.

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Zulassung von Trametinib. Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation so lang fortgeführt werden, „bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten“. Der Nutzen des Patienten kann nicht unbedingt mit dem progressionsfreien Überleben gleichgesetzt werden. Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Trametinib nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen. (1)

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und den daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den entsprechenden Fachinformationen zu Trametinib und Vemurafenib entnommen. So wird Trametinib einmal täglich oral verabreicht (1). Vemurafenib wird zweimal täglich oral appliziert (2). Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vemurafenib nicht angegeben. Daher und für die Vergleichbarkeit der Kostenschätzung wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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)
Trametinib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich, oral, einmal täglich.	365
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich, oral, zweimal täglich.	365
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 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 3-18: 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)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Trametinib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	Trametinib 2 mg	k.A. zur DDD 1x täglich 2mg entspricht 365 Tabletten (730 mg) Trametinib
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	Vemurafenib 1,92 g	365 DDD (700,8 g) Vemurafenib

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und pro Patient.

Die Festlegung der definierten Tagesdosis (defined daily dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation entnommen (3).

Trametinib

Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses) führt (bislang) keine Angaben zu Trametinib. Gemäß Fachinformation entspricht die empfohlene tägliche Dosierung in Mono- oder Kombinationstherapie für einen Erwachsenen 1 x 2 mg Trametinib. (1)

Vemurafenib

Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD führt für Vemurafenib eine DDD von 1,92g an. Gemäß Fachinformation entspricht die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis für einen Erwachsenen 2 x 960 mg (entsprechend 2 x vier Tabletten à 240 mg) (2).

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Trametinib als Monotherapie	9,156.63 €	8.635,20 € (Rabatte: 1,77 € ¹ ; 519,66 € ²)
Vemurafenib	1.892,20 €	1.785,64 € (Rabatte: 1,77 € ¹ ; 104,79 € ²)
¹ Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 ² Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-19 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Bei der Ermittlung der Kosten wurden folgende gesetzliche Rabatte auf den Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 (1,77 €)
- Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V (7% des Herstellerabgabepreises)

Trametinib

Der Apothekenabgabepreis von MEKINIST[®] bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten und einer Wirkstärke von 2 mg pro Tablette beträgt 9,156.63 € (inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für MEKINIST[®] von 8.635,20 € für die GKV.

Vemurafenib

Der Apothekenabgabepreis von ZELBORAF[®] bei einer Packungsgröße von 56 Tabletten und einer Wirkstärke von 240 mg pro Tablette beträgt 1.892,20 € (inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug

der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für ZELBORAF® von 1.785,64 € für die GKV.

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 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 3-20 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 3-20: 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
Trametinib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Echokardiographie 33020	5	5
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a 12220	4	4
		GOT 32069	6	6
		GPT 32070	6	6
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a 12220	4	4
		GOT 32069	12	12
		GPT 32070	12	12
		AP 32068	12	12
		Bilirubin 32058	12	12
		Kalium 32081	3	3
		Calcium 32082	3	3
		Natrium 32083	3	3
		Chlorid 32084	3	3
		Magnesium 32248	3	3
		Gynäkologische Grundpauschale 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	2	2

		08211		
		Prokto- /Rektoskopischer Untersuchungskomplex 03331	2	2
		EKG 27320	3	3

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor der Einnahme von Trametinib oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Es wird davon ausgegangen, dass diese Testung regelmäßig bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom erfolgt und daher unabhängig von der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Zum Zweck der Kostenerhebung wird davon ausgegangen, dass Trametinib sowie Vemurafenib von Ärzten im Fachbereich Dermatologie verabreicht werden. Das Alter der Patienten kann über oder unter 60 Jahre liegen; es handelt sich jedoch um erwachsene Patienten mit malignem Melanom. Daher sind die altersentsprechende Behandlungspauschale des dermatologischen Facharztes (10211 oder 10212) und die Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal. Da diese Leitungspositionen / Kostenanteile unabhängig von der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, werden sie nicht gesondert ausgewiesen.

Trametinib

Gemäß der Fachinformation zu Trametinib sind regelmäßig folgende diagnostische Maßnahmen zu erbringen (1):

- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden.
- Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.

- Es wird empfohlen, bei Patienten, die mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren.

Die LVEF wird mittels Echokardiographie des Herzens bestimmt (EBM-Ziffer: 33020) und fällt je Sitzung an (insgesamt 5-mal pro Jahr). Die Blutdruckbestimmung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden. Weiterhin fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einmal pro Monat (32069, 32070) für alle Patienten an.

Es wird angenommen, dass ggf. auftretende ophthalmologische Symptome, wie in der Fachinformation zu Trametinib empfohlen, zunächst anamnestisch überprüft werden und keine Überweisung zum Augenarzt nötig ist. Daher fallen keine zusätzlichen Kosten für diese Leistung an.

Vemurafenib

Gemäß der Fachinformation zu Vemurafenib sind regelmäßig folgende diagnostischen und weiteren Maßnahmen zu erbringen (2):

- Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung (insbesondere auf kutane Plattenepithelkarzinome und Zweit-Melanome) durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung monatlich auf kutane Plattenepithelkarzinome untersuchen.
- Untersuchung auf nicht-kutane Plattenepithelkarzinome: Es soll bei den Patienten vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung eine Computertomographie (CT) des Thorax/Brustkorbs durchgeführt werden. Weiterhin sollen anale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) vor und bei Beendigung der Behandlung durchgeführt werden.
- Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden.
- Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden.

- Die Patienten sollen routinemäßig auf ophthalmologische Reaktionen überwacht werden.
- Während der Einnahme des Arzneimittels sollen Patienten dazu angehalten werden, schützende Kleidung zu tragen und eine Sonnencreme mit hohem UVA/UVB-Lichtschutzfaktor sowie einen Lippschutz (Lichtschutzfaktor ≥ 30) zu verwenden, um sich im Freien gegen Sonnenbrand zu schützen.

Dermatologische Untersuchungen auf Hautläsionen im Allgemeinen sowie neue primäre maligne Neoplasien, wie kutane Plattenepithelkarzinome oder (Zweit-)Melanome sind Bestandteil der Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) und wird nicht gesondert abgerechnet. Auch das Thorax-CT wird regelmäßig im Rahmen der Behandlung / Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt, unabhängig von der Art der Therapie, und ist daher nicht als gesondert aufgeführt.

Der rektale Untersuchungskomplex fällt zweimal vor und nach Therapie an (03331), ebenso die gynäkologische Grundpauschale (08211), die nur für Frauen anfällt. Hier wurde die Grundpauschale ab dem 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr gemäß dem durchschnittlichen Alter der Frauen mit malignem Melanom (58 Jahre) gewählt.

Die Überwachung der Elektrolyte umfasst folgende Einzelleistungspositionen: 32081 (Kalium), 32082 (Calcium), 32083 (Natrium), 32084 (Chlorid), 32248 (Magnesium) und fällt insgesamt 3-mal während der Behandlung an.

Ebenso häufig wird das EKG des Herzens durchgeführt und abgerechnet (27320).

Weiterhin fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Monat (32069, 32070, 32068, 32058) für alle Patienten an.

Die Maßnahmen, die aufgrund der phototoxischen Eigenschaften von Vemurafenib zur UV-Protektion notwendig sind, sind nicht GKV-kostenrelevant und vom Patienten selbst zu tragen.

Es wird angenommen, dass die ophthalmologischen Symptome anamnestisch überprüft werden und keine Überweisung zum Augenarzt nötig ist. Daher fallen keine zusätzlichen Kosten für diese Leistung an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren) (33020)	27,63
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a. (12220)	1,44
GOT (AST) (32069)	0,25
GPT (ALT) (32070)	0,25
AP (32068)	0,25
Bilirubin (32058)	0,25
Kalium (32081)	0,25
Calcium (32082)	0,25
Natrium (32083)	0,25
Chlorid (32084)	0,25
Magnesium (32248)	1,40
Serum-Kreatinin (32066)	0,25
Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex (03331)	8,73
Gynäkologische Grundpauschale 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (08211)	14,89
EKG (27320)	8,22

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM wurden am 23.07.2015 der online-Version des EBM-Katalogs (<http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>; Berlin, Stand 2015/3, erstellt am 25.06.2015) entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch

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

bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: 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
Trametinib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Echokardiographie 33020	138,15 €	193.410 €
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a. 12220	5,76 €	8.064 €
		GOT 32069	1,50 €	2.100 €
		GPT 32070	1,50 €	2.100 €
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a. 12220	5,76 €	8.064 €
		GOT 32069	3,00 €	4.200 €
		GPT 32070	3,00 €	4.200 €
		AP 32068	3,00 €	4.200 €
		Bilirubin 32058	3,00 €	4.200 €
		Kalium 32081	0,75 €	1.050 €
		Calcium 32082	0,75 €	1.050 €
		Natrium 32083	0,75 €	1.050 €
		Chlorid 32084	0,75 €	1.050 €
		Magnesium 32248	4,20 €	5.880 €
		Gynäkologische Grundpauschale 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr 08211	29,78 €	41.692 €

		Prokto- /Rektoskopischer Untersuchungs- komplex 03331	17,46 €	24.444 €
		EKG 27320	24,66 €	34.524 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) 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 3-23: 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
Trametinib als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	105.209 € (105.062 € für Trametinib + 146,91 € für zusätzliche Leistungen)	147.292.474 €
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	93.175 € - 93.205 € (93.108 € für Vemurafenib + 67,08 € bis 96,86 € für zusätzliche Leistungen)	130.445.632 € - 130.487.324 €
<i>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</i>			

Basierend auf den Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und den Arzneimittelkosten sollen im Folgenden die Kosten der Arzneimitteltherapie pro Jahr kalkuliert werden.

Trametinib

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Trametinib werden die Kosten pro Therapietag ermittelt und für das Jahr entsprechend extrapoliert.

Eine Packung Trametinib 2 mg mit 30 Tabletten verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 8.635,20 €. Dies entspricht 287,84 € pro Tablette. Da die empfohlene Tagesdosierung 2 mg beträgt muss pro Behandlungstag 1 Tablette (2 mg) eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten von 287,84 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von rund 105.062 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für die Trametinib Monotherapie sind in Tabelle 3-9 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe auf 146,91 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich somit folgende Kosten pro Patient pro Jahr: 105.209 € pro Patient pro Jahr.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt wurden für die GKV-Population für Trametinib 1.400 Patienten geschätzt. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Trametinib von 147.292.474 €.

Da davon auszugehen ist, dass alle Patienten in der Zielpopulation in der GKV einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen durch Trametinib erfahren, somit ergeben sich für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen GKV-Kosten in derselben Höhe.

Vemurafenib

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Vemurafenib werden die Kosten pro Therapietag ermittelt und für das Jahr entsprechend extrapoliert.

Eine Packung Vemurafenib à 240 mg enthält 56 Tabletten und verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 1.785,64 €. Dies entspricht 31,89 € pro Tablette. Da die empfohlene Tagesdosierung 1,92 g beträgt müssen pro Behandlungstag 8 Tabletten (240 mg) eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten

von 255,04 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von rund 93.108 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für die Therapie mit Vemurafenib sind in Tabelle 3-9 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe auf 67,08 € (Männer) bis 96,86 € (Frauen) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich somit folgende Kosten pro Patient pro Jahr: 93.175 € - 93.205 € pro Patient pro Jahr.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt wurden für die GKV-Population für Vemurafenib 1.400 Patienten geschätzt. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Vemurafenib von 130.445.632 € - 130.487.324 €.

Kosten durch das Auftreten von kutanen Neoplasien

Für Vemurafenib wurde das häufige Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen berichtet. Aufgrund des hohen Anteils von betroffenen Patienten sollten die dadurch anfallenden Kosten zusätzlich berücksichtigt werden.

Grundsätzlich müssen auftretende kutane Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome exzidiert und histologisch untersucht werden. Daher sind folgende Leistungspositionen / Kosten zu berücksichtigen:

- Dermatochirurgischer Eingriff (31101): 90,49 €
- Anästhesie (31821): 99,53 €
- Postoperative Behandlung (31602): 8,32 €
- Versandmaterial, Transport, Ergebnisübermittlung (40100): 2,60 €
- Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials (19310): 8,53 €

Insgesamt treten GKV-relevante Kosten pro kutanem Plattenepithelkarzinom/ Keratoakanthom von 209,47 € auf.

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.

In der derzeit gegebenen Versorgungssituation Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten malignen Melanom und BRAF-V600-Mutation entfällt auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib ein Anteil von rund 26%. Rund 74% der Patienten werden mit Dabrafenib behandelt (4). Die Kombinationstherapie von Trametinib mit Dabrafenib hat sowohl gegenüber Vemurafenib als auch gegenüber Dabrafenib eine überlegene Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt (siehe Modul 4A). Daher ist davon auszugehen, dass die Kombinationstherapie sich als von Ärzten und Patienten gleichermaßen präferierter Standard bei der Behandlung dieser Patientenpopulation etablieren wird und die allermeisten Patienten diese Therapie erhalten werden. Die Anwendung der Monotherapie mit Trametinib wird voraussichtlich auf solche Patienten beschränkt werden, die aufgrund einer Kontraindikation oder wegen unerwünschter Ereignisse nicht für eine Kombinationstherapie mit BRAF-Inhibitor in Betracht kommen oder diese abbrechen.

Die zu erwartenden Versorgungsanteile der Trametinib-Monotherapie und der Trametinib-Dabrafenib-Kombinationstherapie wurden auf Basis einer Auswertung des globalen Trametinib-Härtefallprogramms geschätzt. Im Rahmen des Härtefallprogrammes wurde der Trametinib vor seiner Markteinführung zur Verfügung gestellt – in Kombination mit Dabrafenib oder als Monotherapie. Insgesamt wurden 2819 Patienten in das Programm eingeschlossen, davon erhielten 2696 Patienten Trametinib und Dabrafenib sowie 122 Patienten eine Monotherapie mit entweder Trametinib (49 Patienten) oder Dabrafenib (73 Patienten). Basierend auf diesen Ergebnissen werden der Versorgungsanteil der Kombinationstherapie auf 95,6% und der Versorgungsanteil der Trametinib-Monotherapie auf 1,7% geschätzt.

Kontraindikation für die Anwendung von Trametinib und Dabrafenib ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel (1, 2). Eine Überempfindlichkeit gegenüber der Trametinib und Dabrafenib trat in der Studie COMBI-v nur äußerst selten auf (<1%) (siehe Table 3.1020, S. 45 Clinical Study Report). Des Weiteren sollte Dabrafenib bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, nicht eingesetzt werden.

Die unerwünschten Ereignisse unter der Therapie mit Trametinib und Dabrafenib sind in der Regel gut kontrollierbar, so dass Therapieabbrüche nur selten notwendig sind. Im Rahmen der Studie COMBI-v wurde unter der Behandlung mit Trametinib und Dabrafenib eine Therapieabbruchrate von 13% beobachtet. Die in der METRIC-Studie für die Trametinib-Monotherapie ermittelte Abbruchrate beträgt 9%. In der Versorgungspraxis ist eine ähnliche Abbruchrate zu erwarten. Auf Grundlage den geschätzten Versorgungsanteile und der erwarteten Therapieabbruchraten wird von 1165 Patienten ausgegangen, die dauerhaft mit einer Therapie mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt werden, davon sind anteilig 1.010 Patienten in der GKV versichert (Anteil 86,7%, siehe Abschnitt 3.3). Weitere 22 Patienten, davon 19 GKV-Versicherte werden voraussichtlich eine Therapie mit Trametinib allein erhalten.

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.

Aus den oben beschriebenen Zahlen der dauerhaft mit Trametinib Monotherapie behandelten Patienten ergeben sich mit den Jahrestherapiekosten pro Patient für die Jahrestherapie GKV-relevante Kosten in Höhe von 1.998.971 €.

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 Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen zu Mekinist[®] und Zelboraf[®] entnommen. Epidemiologische Angaben wurden gemäß Abschnitt 3.2.3 erhoben.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten entstammen folgenden Quellen:

- Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (http://wido.de/aml_atc-code.html).
- Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Steuer mit dem Informationsstand 20.07.2015.
- Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM):

<http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>; Berlin, Stand 2015/3, erstellt am 25.06.2015.

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) Novartis. Fachinformation Mekinist. 2015.
- (2) Roche. Fachinformation Zelboraf. 2015.
- (3) WiDO. ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex (Methodik und Liste der ATC-Codes mit DDD) 2015.
- (4) IMS. Marktforschungsdaten BRAF-Inhibitoren. 2015.

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 Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation von Trametinib (1) sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Trametinib (2) entnommen und leiten sich im Wesentlichen aus den Sicherheitsdaten des klinischen Studienprogramms mit Trametinib ab. Die entsprechenden Daten können den im Modul 5 bereitgestellten Unterlagen entnommen werden.

Anforderungen an die Diagnostik

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

In klinischen Studien wurde eine zentrale Testung auf BRAF-V600-Mutationen am letzten verfügbaren Tumorblock mittels eines BRAF-V600-Mutationstests durchgeführt. Primäre Tumore oder Metastasen wurden mittels eines validierten Polymerase-Kettenreaktionstests (PCR), der von der Firma Response Genetics Inc. entwickelt wurde, getestet. Der Test wurde spezifisch entwickelt, um zwischen V600E- und V600K-Mutationen unterscheiden zu können. Nur Patienten mit Tumoren mit einer BRAF-V600E- oder V600K-Mutation durften in die Studien aufgenommen werden.

In der Folge wurden alle Proben von den Patienten mit dem validierten, CE-zertifizierten (bMx)-THxID-BRAF-Test von BioMerieux erneut getestet. Der (bMx)-THxID-BRAF-Test ist ein Allel-spezifischer PCR-Test, der an aus FFPE-Tumorgewebe extrahierter DNA durchgeführt wird. Dieser Test wurde entwickelt, um die BRAF-V600E- und V600K-Mutationen mit hoher Sensitivität (bis herunter zu 5 % V600E- und V600K-Sequenzen vor einem Hintergrund einer Wildtyp-Sequenz unter Verwendung von aus FFPE-Gewebe

extrahierter DNA) detektieren zu können. Präklinische und klinische Studien mit retrospektiver bidirektionaler Sequenzanalyse nach Sanger haben gezeigt, dass dieser Test auch die weniger verbreiteten BRAF-V600D- und V600E/K601E-Mutationen mit niedrigerer Sensitivität detektieren kann. Über alle Proben aus den präklinischen und klinischen Studien (n = 876) hinweg, die laut THxID-BRAF-Test mutationspositiv waren und anschließend mittels der Referenzmethode sequenziert wurden, betrug die Spezifität des Tests 94 %.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Dauer der Behandlung (*Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Es wird empfohlen, dass Patienten die Behandlung mit Trametinib so lange weiterführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird, muss vor Einleitung der Kombinationsbehandlung die Fachinformation von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Dabrafenib-Behandlung siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Dosierung und Art der Anwendung (*Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Die Behandlung mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

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

Dosisanpassungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktionen, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25).

Bezüglich der Nebenwirkungen kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) oder Auftreten neuer primärer Melanome werden keine Dosisreduktionen empfohlen (weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib).

Tabelle 3-24: Dosisreduktionen

Dosisstufe	Trametinib-Dosis bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib	Dabrafenib-Dosis* nur bei Anwendung in Kombination mit Trametinib
Anfangsdosis	2 mg QD	150 mg BID
Erste Dosis- Reduktion	1,5 mg QD	100 mg BID
Zweite Dosis- Reduktion	1 mg QD	75 mg BID
Dritte Dosis- Reduktion (nur Kombination)	1 mg QD	50 mg BID
Eine Reduktion der Trametinib-Dosis wird weder für die Monotherapie noch in Kombination mit Dabrafenib empfohlen. Eine Reduktion der Dabrafenib-Dosis unter 50 mg BID in Kombination mit Trametinib wird nicht empfohlen.		

* Dosierungsangaben für die Dabrafenib-Monotherapie siehe Fachinformation von Dabrafenib, Dosierung und Art der Anwendung

Tabelle 3-25: Dosisanpassungsschema

Grad (CTCAE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Trametinib bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.

* Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0"

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen unter Kontrolle sind, kann eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Dosisanpassungsschema wie bei der Reduktion erwogen werden. Die Trametinib-Dosis darf 2 mg QD nicht überschreiten.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen

Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Pyrexie, Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation, QT-Verlängerung (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Ausnahmen bezüglich Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen (bei denen nur die Dosis eines der beiden Arzneimittel reduziert werden muss)

Pyrexie

Wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird und die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38,5$ °C beträgt, soll die Fachinformation von Dabrafenib bezüglich Dosisanpassungen von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, sollte vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

QT-Verlängerung

Wenn die QTc-Strecke 500 ms übersteigt, soll die Fachinformation von Dabrafenib bezüglich Dosisanpassungen von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF [left ventricular ejection fraction])/Linksventrikuläre Dysfunktion

Die Behandlung mit Trametinib sollte bei asymptomatischen Patienten mit einer absoluten Verringerung der LVEF um > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert und einer Auswurfraction unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs (LLN) der jeweiligen

Einrichtung unterbrochen werden. Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Wenn die LVEF sich wieder normalisiert hat, kann die Behandlung mit Trametinib unter sorgfältiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, die Dosis sollte jedoch um eine Stufe reduziert werden.

Bei einer linksventrikulären Dysfunktion vom Grad 3 oder 4 oder bei ausbleibender Verbesserung der LVEF sollte Trametinib dauerhaft abgesetzt werden.

Netzhautvenenverschluss (RVO [retinal vein occlusion]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [retinal pigment epithelial detachment])

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Bei Patienten mit der Diagnose eines RVO sollte die Behandlung mit Trametinib, sowohl als Monotherapie als auch bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib dauerhaft abgesetzt werden. Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das unten in der Tabelle 3 beschriebene Dosismodifikationsschema für Trametinib angewendet werden.

Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen für Trametinib bei RPED

RPED vom Grad 1	Fortsetzung der Behandlung mit monatlicher Untersuchung der Netzhaut bis zum Abklingen. Wenn sich die RPED verschlechtert, sind die unten angegebenen Anweisungen zu befolgen und die Behandlung mit Trametinib für bis zu 3 Wochen zu unterbrechen.
RPED der Grade 2 bis 3	Unterbrechung der Behandlung mit Trametinib für bis zu 3 Wochen.
RPED der Grade 2 bis 3, die sich auf die Grade 0 bis 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Wiederaufnahme der Behandlung mit Trametinib in einer niedrigeren Dosis (um 0,5 mg reduziert) oder Absetzen von Trametinib bei Patienten, die 1 mg Trametinib täglich einnehmen.
RPED der Grade 2 bis 3, die sich nicht mindestens auf Grad 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Dauerhaftes Absetzen von Trametinib.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Aussetzen der Behandlung mit Trametinib bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt

werden. Bei ILK oder Pneumonitis ist bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; daher kann die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden. Trametinib, als Monotherapie oder bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib, sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor; daher kann die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden. Trametinib, als Monotherapie oder bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib, sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten nicht-kaukasischer Abstammung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib bei Patienten nicht-kaukasischer Abstammung ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren können jedoch häufigere Dosisanpassungen (siehe Tabellen 1 und 2 weiter oben) erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Liste der sonstigen Bestandteile (Abschnitt 6.1 der Fachinformation)Tablettenkern

Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Tabletten-Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Mekinist 2,0 mg Filmtabletten

Polysorbat 80 (E433)
Eisen(III)-oxid (E172)

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
(Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

Wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird, muss vor Einleitung der Kombinationsbehandlung die Fachinformation von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Dabrafenib-Behandlung siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Bestimmung des BRAF-V600-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

Trametinib-Monotherapie im Vergleich zu einem BRAF-Inhibitor

Die Trametinib-Monotherapie wurde nicht in einer klinischen Studie mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignen Melanom und der BRAF-V600-Mutation verglichen. Basierend auf Vergleichen zwischen Studien erscheinen die Daten zum Gesamt-Überleben und zum progressionsfreien Überleben eine ähnliche Wirksamkeit von Trametinib im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren zu zeigen; bei mit

Trametinib behandelten Patienten waren die Gesamt-Ansprechraten jedoch niedriger als bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Trametinib und Dabrafenib bei Patienten deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist. Deshalb sollten in dieser mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Population andere Behandlungsoptionen vor der Behandlung mit der Kombination in Betracht gezogen werden. Die Behandlungssequenz nach Progression unter einem BRAF-Inhibitor ist nicht etabliert.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Trametinib und Dabrafenib wurde bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen bisher nicht untersucht.

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten.

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Fälle von cuSCC (einschließlich Keratoakanthom) wurden bei mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Fälle von cuSCC können mittels dermatologischer Exzision behandelt werden und erfordern keine Anpassung der Behandlung. Siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Neue primäre Melanome

Über Fälle neu aufgetretener primärer Melanome wurde bei mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Neu aufgetretene primäre Melanome können mittels dermatologischer Exzision behandelt werden und erfordern keine Anpassung der Behandlung. Siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Auf Basis des Wirkmechanismus kann Dabrafenib in Gegenwart von RAS-Mutationen das Risiko für nicht-kutane maligne Erkrankungen erhöhen. Zur Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib siehe Fachinformation von Dabrafenib. Bei malignen

Erkrankungen mit positiver RAS-Mutation ist keine Dosisanpassung von Trametinib bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib erforderlich.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und tödlich verlaufende Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten. Die Mehrzahl der Blutungsereignisse war leichter Natur. Tödlich verlaufende intrakranielle Blutungen sind unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei 1 % (3/209) der Patienten in der Studie MEK115306 und bei < 1 % (3/350) in der Studie MEK116513 aufgetreten. In beiden klinischen Studien betrug für die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses 94 Tage. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit instabilen und/oder symptomatischen Hirnmetastasen oder niedrigen Thrombozytenwerten (< 75.000) nicht ermittelt, da Patienten mit diesen Zuständen in den klinischen Studien ausgeschlossen worden waren. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe einer antithrombotischen Therapie oder von Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten wie klinisch indiziert behandelt werden.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde bei Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib berichtet. In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 bis 5 Monate.

Trametinib sollte bei Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, Herzinsuffizienz der Schweregrade II, III oder IV gemäß der Einteilung der „New York Heart Association“, akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate, klinisch signifikanten unkontrollierten Arrhythmien und nicht eingestelltem Bluthochdruck wurden in den klinischen Studien ausgeschlossen; die Sicherheit der Anwendung in dieser Population ist daher nicht bekannt. Die LVEF sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden.

Pyrexie

Über Pyrexie wurde in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet. Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe auch Fachinformation von Dabrafenib). Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, kann eine Pyrexie von schwerem

Rigor, Dehydration und niedrigem Blutdruck, der in einigen Fällen zu akuter Niereninsuffizienz führen kann, begleitet sein.

Wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird und die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38,5$ °C beträgt, soll die Fachinformation von Dabrafenib zur Dosisanpassung von Dabrafenib herangezogen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung für Trametinib erforderlich.

Bluthochdruck

Über Blutdruckerhöhungen wurde in Zusammenhang mit der Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

In einer Phase-III-Studie entwickelten 2,4 % (5/211) der Patienten unter der Monotherapie mit Trametinib eine ILK oder Pneumonitis, wobei bei allen fünf Patienten eine Hospitalisierung erforderlich war. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ILK oder Pneumonitis betrug 160 Tage (Streuung 60 bis 172 Tage). In den Studien MEK115306 und MEK116513 entwickelten < 1 % (1/209) beziehungsweise 1 % (4/350) der mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten eine Pneumonitis oder ILK.

Die Behandlung mit Trametinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, ausgesetzt werden. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden. Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib kann die Dabrafenib-Therapie in unveränderter Dosis fortgesetzt werden.

Sehstörungen

Mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschließlich Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [*retinal pigment epithelial detachment*]) und Netzhautvenenverschluss (RVO [*retinal vein occlusion*]) können unter Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib auftreten. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden. Außerdem wurde in klinischen Studien

bei Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, über Uveitis und Iridozyklitis berichtet.

Trametinib wird bei Patienten mit einem Netzhautvenenverschluss (RVO) in der Vorgeschichte nicht empfohlen. Die Sicherheit von Trametinib bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen RVO, einschließlich nicht kontrolliertem Glaukom oder erhöhtem Augennendruck, nicht eingestelltem Bluthochdruck, nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder Hyperviskositäts- oder Hyperkoagulabilitätssyndromen in der Vorgeschichte ist nicht bestimmt worden.

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das Dosismodifikationsschema in der Tabelle 3 befolgt werden. Im Falle einer Uveitis-Diagnose soll die Fachinformation von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Bei Patienten, bei denen ein RVO diagnostiziert wurde, muss die Behandlung mit Trametinib dauerhaft abgesetzt werden. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 60 % der Patienten in Monotherapie-Studien mit Trametinib und bei etwa 25 % der Patienten in den Studien MEK115306 und MEK116513 in Kombination mit Trametinib und Dabrafenib beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse ist bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib einnahmen, berichtet worden. In einigen Fällen waren die Patienten in der Lage, Trametinib weiter einzunehmen. In schwereren Fällen waren Hospitalisierung, Unterbrechung oder dauerhaftes Absetzen von Trametinib oder der Kombination von Trametinib und Dabrafenib erforderlich. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert.

Nierenversagen

Über Nierenversagen wurde bei Patienten, die in klinischen Studien mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, berichtet. Siehe auch Fachinformation von Dabrafenib.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei Patienten, die in klinischen Studien mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, berichtet. Siehe auch Fachinformation von Dabrafenib.

QT-Verlängerung

Wenn die QTc-Strecke während der Behandlung 500 ms übersteigt, soll die Fachinformation von Dabrafenib zu Rate gezogen werden.

Hepatische Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse in Bezug auf die Leberfunktion sind in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet worden. Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren. Danach kann die Kontrolle der Leberfunktion weitergeführt werden wie klinisch indiziert.

Leberfunktionsstörungen

Da Metabolisierung und biliäre Exkretion die primären Eliminierungswege von Trametinib darstellen, sollte die Gabe von Trametinib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen.

Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE)

Nach Gabe von Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib kann eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Trametinib und Dabrafenib müssen bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten. Siehe auch Fachinformation von Dabrafenib.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und fatale Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten. Die Mehrzahl der Blutungsereignisse war leichter Natur. Unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sind tödlich verlaufende intrakranielle Blutungen bei 1 % (3/209) der Patienten in der Studie MEK115306 und bei < 1 % (3/350) der Patienten in der Studie MEK116513 aufgetreten. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde bei Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib berichtet. In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monate. In 2 klinischen Phase-III-Studien wurde über eine Verringerung der LVEF bei 6 bis 8 % der mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet, die in den meisten Fällen asymptomatisch und reversibel war. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in klinische Studien mit Trametinib eingeschlossen. Trametinib sollte bei Patienten mit Zuständen, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, mit Vorsicht angewendet.

Pyrexie

Über Pyrexie ist in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet worden. Die Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren jedoch unter der Kombinationstherapie erhöht. Siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse ist in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet worden. Von den hepatischen unerwünschten Ereignissen waren ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Erhöhungen die häufigsten Ereignisse. Die Mehrzahl davon war entweder vom Grad 1 oder 2. Unter der Trametinib-Monotherapie traten mehr als 90 % dieser hepatischen Ereignisse innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf. Hepatische Ereignisse wurden in klinischen Studien durch Kontrollen alle vier Wochen erfasst. Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion alle 4 Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet. Die Blutdruckwerte sollten vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Patienten können unter der Behandlung mit Trametinib oder in Kombination mit Dabrafenib eine ILK oder Pneumonitis entwickeln. Die Behandlung mit Trametinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, ausgesetzt werden. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden.

Sehstörungen

Mit Sehstörungen, einschließlich RPED und RVO verbundene Erkrankungen sind unter Trametinib beobachtet worden. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in den klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden.

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 60 % der Patienten unter Trametinib als Monotherapie und bei etwa 25 % der Patienten in den Trametinib-Dabrafenib-Kombinationsstudien MEK115306 und MEK116513 beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten unter Trametinib allein oder in Kombination mit Dabrafenib berichtet. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Nierenversagen

Über Nierenversagen wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe auch die Fachinformation von Dabrafenib.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Phase-III-Studie mit Trametinib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (n = 211) hatten 49 Patienten (23 %) ein Alter von ≥ 65 Jahren und 9 Patienten (4 %) ein Alter von ≥ 75 Jahren. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen unerwünschte Ereignisse (AEs) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) auftraten, war bei den Studienteilnehmern, die < 65 Jahre alt waren, im Vergleich zu denen, die ≥ 65 Jahre alt waren, ähnlich. Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen des Arzneimittels, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung geführt haben, zu erleiden als solche, die < 65 Jahre alt waren.

In den Phase-III-Studien MEK115306 (n=209) und MEK116513 (n=350) mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom waren 56 (27 %) bzw. 77 (22 %) Patienten mindestens 65 Jahre und 11 (5 %) bzw. 21 (6 %) Patienten mindestens 75 Jahre alt. Der Anteil an Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, war bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar mit Patienten ab 65 Jahren. Patienten im Alter ab 65 Jahre hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, schwerwiegende Nebenwirkungen zu bekommen sowie Nebenwirkungen zu erleiden, die zu einem dauerhaften Absetzen des Arzneimittels, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung führen können, als Patienten unter 65 Jahren.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Trametinib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Trametinib sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Pharmakokinetische Eigenschaften (Abschnitt 5.2 der Fachinformation)Besondere PatientengruppenLeberfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass leicht erhöhte Bilirubin- und/oder ASAT (GOT)-Konzentrationen (basierend auf der Systematik des Nationalen Krebsinstituts der USA [NCI]) die orale Clearance von Trametinib nicht signifikant beeinflussen. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung vor. Da Verstoffwechslung und biliäre Exkretion die Hauptwege der Elimination von Trametinib darstellen, sollte die Gabe von Trametinib bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörungen

Angesichts der geringen renalen Exkretion von Trametinib ist es unwahrscheinlich, dass Nierenfunktionsstörungen einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trametinib haben. Die Pharmakokinetik von Trametinib wurde bei 223 in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 35 Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mittels einer populationskinetischen Analyse untersucht. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die Trametinib-Exposition (< 6 % in jeder Gruppe). Es liegen keine Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (Altersbereich 19 bis 92 Jahre) hatte das Alter keinen relevanten klinischen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trametinib. Die Sicherheitsdaten bei Patienten ≥ 75 Jahre sind begrenzt.

Ethnische Gruppen

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss der ethnischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Trametinib beurteilen zu können, da die klinische Erfahrung auf hellhäutige Patienten beschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Geschlecht / Gewicht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde gefunden, dass Geschlecht und Körpergewicht die orale Clearance von Trametinib beeinflussen können. Obwohl bei

leichteren Studienteilnehmerinnen eine höhere Exposition als bei schwereren Studienteilnehmern vorhersagbar ist, ist es unwahrscheinlich, dass diese Unterschiede klinisch relevant sind, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen von Trametinib auf Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transportsysteme: In-vitro- und In-vivo-Daten legen nahe, dass eine Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Trametinib unwahrscheinlich ist. Auf Basis von In-vitro-Studien ist Trametinib kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 und CYP3A4. Es wurde gefunden, dass Trametinib in vitro ein Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19, ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor der Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3, P-gp und BCRP ist. Auf Basis der klinisch geringen systemischen Exposition von Trametinib (0,04 µM) im Verhältnis zu den für eine Inhibition oder Induktion erforderlichen Werten (> 0,34 µM) wird Trametinib jedoch nicht als ein Inhibitor dieser Enzyme/Transportsysteme in vivo eingestuft, obwohl eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten im Darm stattfinden kann.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Trametinib: In-vitro- und In-vivo-Daten legen nahe, dass eine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Trametinib durch andere Arzneimittel unwahrscheinlich ist. Trametinib ist kein Substrat von CYP-Enzymen oder den Efflux-Transportsystemen P-gp oder BCRP. Trametinib wird über hydrolytische Enzyme deacetyliert, die im Allgemeinen nicht mit einem Interaktionsrisiko assoziiert sind.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkung anderer Arzneimittel auf Trametinib

Da Trametinib vorwiegend durch Deacetylierung mittels hydrolytischer Enzyme verstoffwechselt wird, ist es unwahrscheinlich, dass seine Pharmakokinetik durch andere Arzneimittel über metabolische Wechselwirkungen beeinflusst wird. Arzneimittelwechselwirkungen über diese hydrolytischen Enzyme können jedoch nicht ausgeschlossen werden und könnten die Trametinib-Exposition beeinflussen.

Wirkung von Trametinib auf andere Arzneimittel

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass Trametinib die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel über eine Wechselwirkung mit CYP-Enzymen oder Transportsystemen beeinflusst. Trametinib kann eine vorübergehende Inhibition von BCRP-

Substraten (z.B. Pitavastatin) im Darm zur Folge haben, die durch eine versetzte Gabe (2 Stunden Abstand) dieser Arzneimittel und Trametinib minimiert werden kann.

Kombination mit Dabrafenib

Bei Anwendung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib siehe Fachinformation von Dabrafenib zu Wechselwirkungen.

Einfluss von Nahrung auf Trametinib

Die Patienten sollten Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib wegen des Einflusses von Nahrung auf die Resorption von Trametinib mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.

Weitere Anforderungen

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, hochwirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Trametinib und bis zu 4 Monate nach Behandlungsende anzuwenden.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob die Wirkung hormoneller Verhütungsmittel durch Trametinib beeinflusst wird. Zur Verhütung einer Schwangerschaft sind weibliche Patienten, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, anzuweisen, eine zusätzliche oder alternative Methode während der Behandlung und bis zu 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Trametinib anzuwenden.

Die Anwendung mit Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern; daher sollten andere Verhütungsmethoden wie Barrieremethoden angewendet werden, wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib angewendet wird. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien mit Trametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Trametinib darf schwangeren Frauen oder stillenden Müttern nicht gegeben werden. Wenn Trametinib während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Einnahme von Trametinib schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trametinib in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen oder ob die Behandlung mit Trametinib zu unterbrechen ist, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden soll.

Fertilität

Es liegen für Trametinib keine Daten am Menschen vor, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Dabrafenib. An Tieren wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt, es wurden jedoch Nebenwirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Trametinib kann die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen.

Männliche Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einnehmen

Bei Tieren, denen Dabrafenib gegeben wurde, wurden Wirkungen auf die Spermatogenese beobachtet. Männliche Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Trametinib hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das mögliche Auftreten von Müdigkeit, Schwindel und Augenbeschwerden diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

In klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie wurde ein Fall einer versehentlichen Überdosierung berichtet; eine Einzeldosis von 4 mg. Es wurde über keine Nebenwirkungen als Folge dieser Trametinib-Überdosierung berichtet. In klinischen Studien mit der Kombination von Trametinib und Dabrafenib berichteten 11 Patienten über eine Überdosierung mit Trametinib (4 mg); schwerwiegende Nebenwirkungen wurden jedoch nicht berichtet. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden, falls erforderlich unter angemessener Überwachung.

Präklinische Daten zur Sicherheit (Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Trametinib nicht durchgeführt. Trametinib war nicht genotoxisch in Studien zur Prüfung auf reverse Mutationen in Bakterien, chromosomale Aberrationen in Säugierzellen und Mikrokernen im Knochenmark von Ratten.

Trametinib kann die weibliche Fertilität beim Menschen beeinträchtigen, da in Studien mit wiederholter Gabe vermehrt zystische Follikel und ein Gelbkörperschwund bei weiblichen Ratten bei Exposition unterhalb der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC beobachtet wurden. In Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit einer Dauer bis zu 13 Wochen wurden jedoch keine behandlungsbedingten Effekte auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten und Kaninchen induzierte Trametinib maternale Toxizität und eine Toxizität auf die Entwicklung der Nachkommen. Bei Ratten wurden verringerte fötale Körpergewichte und erhöhte Post-Implantationsverluste bei einer Exposition unterhalb oder geringfügig über der klinischen Exposition auf Basis der AUC gesehen. Bei trächtigen Kaninchen wurden verringerte fötale Körpergewichte, vermehrte Abgänge, eine erhöhte Häufigkeit unvollständiger Verknöcherungen und Skelettmissbildungen nach subklinischer Exposition auf Basis der AUC gesehen.

In Studien mit wiederholter Gabe wurden nach Exposition mit Trametinib Effekte vorwiegend an der Haut, im Magen-Darm-Trakt, im hämatologischen System, an Knochen und in der Leber gefunden. Die meisten dieser Befunde waren nach einem Arzneimittel-freien Erholungszeitraum reversibel. Bei Ratten wurden hepatozelluläre Nekrosen und Transaminasenanstiege nach 8 Wochen bei $\geq 0,062$ mg/kg/Tag (dem ungefähr 0,8-Fachen der Humanexposition auf Basis der AUC) gesehen.

Bei Mäusen wurden eine erniedrigte Herzfrequenz, ein verringertes Herzgewicht und eine verminderte linksventrikuläre Funktion ohne kardiale Histopathologie nach 3 Wochen bei $\geq 0,25$ mg Trametinib/kg/Tag über bis zu 3 Wochen (dem ungefähr 3-Fachen der Humanexposition auf Basis der AUC) beobachtet. Bei Ratten war die Mineralisierung multipler Organe mit erhöhten Phosphor-Serumkonzentrationen assoziiert und eng mit Nekrosen im Herz, Leber und Niere sowie Lungenblutungen bei einer Exposition vergleichbar der Humanexposition verbunden. Bei Ratten wurden eine Hypertrophie der Wachstumsfuge und ein erhöhter Knochenstoffwechsel beobachtet, die Hypertrophie der Wachstumsfuge wird jedoch nicht als klinisch relevant für erwachsene Menschen eingeschätzt. Bei Ratten und Hunden, denen Trametinib in klinischen oder subklinischen Dosen gegeben wurde, wurden Knochenmarknekrosen, Lymphatrophien des Thymus und des

mit dem Darm assoziierten Lymphgewebes sowie lymphatische Nekrosen in den Lymphknoten, der Milz und im Thymus beobachtet, die das Potential für eine Beeinträchtigung der Immunfunktion haben.

In einem NRU (Neutral Red Uptake)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten *in vitro* war Trametinib in Konzentrationen phototoxisch, die signifikant höher waren als bei klinischer Exposition (IC₅₀ von 2,92 µg/ml, entsprechend dem ≥ 130 -Fachen der klinischen Exposition auf Basis der C_{max}), was auf ein nur geringes Phototoxizitätsrisiko für Patienten, die Trametinib einnehmen, hinweist.

Kombination mit Dabrafenib

In einer Studie an Hunden, in der Trametinib und Dabrafenib als Kombination über 4 Wochen gegeben wurden, wurden Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität und einer verringerten lymphatischen Thymus-Zellstruktur bei niedrigerer Exposition beobachtet als bei Hunden nach alleiniger Gabe von Trametinib. Ansonsten wurde ein ähnliches Toxizitätsprofil als in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; Die Behandlung mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden (2).

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

Nicht zutreffend. Die Kommissionsentscheidung für Trametinib enthält keinen Anhang IV mit den oben genannten Bedingungen (2).

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken von Trametinib		
Hauttoxizität (z. B. Hautausschlag, akneiforme Dermatitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation für Hautausschlag • Hautausschlag und andere Hauttoxizitäten unter Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>aufgeführt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für das Management in Prüfplänen • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	
Diarrhoe	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion (z. B. verringerte linksventrikuläre Auswurfraction [LVEF] und linksventrikuläre Dysfunktion)	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Leitfaden für das Management in Prüfplänen, Produkt-Kennzeichnung • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden	
Okuläre Ereignisse <i>(z. B. Netzhautvenenverschluss [RVO], Ablösung des Netzhautpigmentepithels [RPED])</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Leitfaden für das Management in Prüfplänen, Produkt-Kennzeichnung • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Hepatische Ereignisse <i>(z. B. Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Alanin-Aminotransferase)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>aufgeführt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	
Bluthochdruck	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Ödeme (z. B. <i>peripheres Ödem</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Überempfindlichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation in Fach- und Gebrauchsinformation • Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Rhabdomyolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Hämorrhagische Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken von Trametinib		
„Off-label Use“ bei resezierbarem/reseziertem Melanom (adjuvante Therapie);	<ul style="list-style-type: none"> • Information in der Fach- und Gebrauchsinformation 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>bei nicht-Melanom-Tumoren, die eine BRAF-V600-Mutation aufweisen; bei Melanomen ohne BRAF-V600-Mutation; bei Patienten mit Tumorprogression nach vorausgegangener BRAF-Inhibitor-Therapie (nur Trametinib-Monotherapie), bei Anwendung in Kombination mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln, oder bei Verwendung nicht validierter Tests</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	
Leberversagen	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation zu hepatischen Ereignissen • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Verminderte weibliche Fertilität	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Entwicklungstoxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden	
Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Fehlende Informationen zu Trametinib		
Pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren)	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Anwendung bei Patienten mit verringerter kardialer Funktion oder symptomatischer Herzinsuffizienz der -Klassen II, III, or IV (NYHA functional classification system)	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation bzgl. kardiale Erkrankungen und Zustände • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage zu Herzproblemen • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden	
Sicherheit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Nicht-kaucasische Population	<ul style="list-style-type: none"> • Erklärung in der Fachinformation, dass nur ungenügende Daten vorliegen, um einen potentiellen Effekt ethnischer Gruppen auf die Pharmakokinetik von Trametinib bewerten zu können • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwangerschaft und Risiken beim Stillen	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Anwendung bei Patienten mit ECOG-Status 2-4	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten für diese Population verfügbar • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Sicherheit bei Patienten mit QTc-Ausgangswert ≥ 480 ms; Vorgeschichte eines akuten Koronarsyndroms (innerhalb der letzten 6 Monate) einschl. instabiler Angina pectoris, koronarer Angioplastie, Stents oder Herzrhythmusstörungen (außer Sinusarrhythmie) und behandlungsresistenter Hypertension (Blutdruck > 140 mm Hg systolisch und/oder > 90 mm Hg diastolisch, der nicht mittels blutdrucksenkender Therapie kontrolliert werden kann)	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Sicherheit bei Patienten mit Netzhautvenenverschluss oder zentraler seröser Retinopathie in der Vorgeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>(reklassifiziert als Ablösung des Netzhautpigmentepithels, RPED)</i>	<p>Verschreibung erhältlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	
Sicherheit bei Patienten mit Pneumonitis oder interstitieller Lungenerkrankung in der Vorgeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Arzneimittel-Wechselwirkungen <i>(z. B. über Enzyme, die für den hydrolytischen Abbau von Trametinib verantwortlich sind, Potenzial von P-gp- und BCRP-Sättigung; Frage, ob Trametinib ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3 ist, und ob Trametinib ein Inhibitor von OCFT2, OAT1 oder OAT3 ist)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Information in Fach- und Gebrauchsinformation • •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine

Dieser Risk Management Plan (RMP) ist identisch zum RMP für die Kombinationstherapie von Trametinib mit Dabrafenib außer den für die Kombination spezifischen Angaben.

Der RMP enthält keine zusätzlichen Maßnahmen, die über die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen (3).

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

Keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

3.4.1

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation für Trametinib (1) und den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Trametinib (2) entnommen.

3.4.2

Entsprechend Anhang IIb der Kommissionsentscheidung für Trametinib (2).

3.4.3

Es wurden keine Angaben vom pharmazeutischen Unternehmen erbracht, da die Kommissionsentscheidung für Trametinib keinen Anhang IV enthält (2).

3.4.4

Die dargelegten Informationen wurden dem aktualisierten Risk-Management-Plan zu Trametinib entnommen (3).

3.4.5

Nicht zutreffend.

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) Novartis. Fachinformation Mekinist. 2015.
- (2) Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission über die Änderung der mit dem Beschluss C(2014)4586(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Mekinist - Trametinib" mit Anhängen I bis III. 2015 Aug 25.
- (3) Europäische Union. Risk Management Plan für Mekinist. 2015.