

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib.....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal- regulated kinase (ERK) kinase
n. e.	Nicht erreicht
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RPED	Retinal pigment epithelium detachment
RR	Risk Ratio
RVO	Retinal vein occlusion
SOC	System Organ Class
VAS	Visuelle Analogskala

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Volker Stemmer
Position:	Team Lead Market Access Solid Tumors
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg
Telefon:	0911/27313150
Fax:	0911/27317150
E-Mail:	volker.stemmer@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dabrafenib
Handelsname:	Tafinlar®
ATC-Code:	L01XE23

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Dabrafenib ist ein selektiver Inhibitor der Kinase BRAF. Als zentrale Komponente des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs nimmt diese eine Schlüsselfunktion bei der Kontrolle von Proliferation und Apoptose ein. Bei etwa 50% der Melanome wird der Signalweg durch eine Mutation von BRAF konstitutiv aktiviert, was wiederum zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum führt. Durch die selektive Inhibition der BRAF-Kinase wirkt Dabrafenib gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegen und hemmt so effizient Proliferation und Überleben der Tumorzellen.

Allerdings kommt es im Median nach 6 bis 7 Monaten zur Entwicklung von Therapieresistenzen, die auf einer Reaktivierung des Signalwegs beruhen. Darüber hinaus ist die Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren aufgrund einer paradoxen Aktivierung des Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen mit der Entstehung sekundärer kutaner Neoplasien assoziiert. Durch den kombinierten Einsatz der Dabrafenib-Therapie mit Trametinib, einem selektiven Inhibitor der Kinasen MEK1 und MEK2, der seit 2014 zur Monotherapie des BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen Melanoms zugelassen ist, kann die Blockade des Signalwegs verstärkt und so die Resistenzentwicklung verzögert sowie die Entstehung von Zweitumoren verhindert werden.

Mit Ausnahme von Vemurafenib, das wie Dabrafenib als selektiver Inhibitor der BRAF-Kinase fungiert, unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Dabrafenib von dem aller anderen zugelassenen Medikamente, sowohl von den unspezifischen Wirkmechanismen der Chemotherapeutika oder Immunmodulatoren als auch von dem des spezifischen MEK-Inhibitors Trametinib.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	25. August 2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dabrafenib ist 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).	26. August 2013

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV fand am 17.04.2013 statt (Beratungsanforderung 2013-B-009). Dabei wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom festgelegt. Aufgrund der Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der G-BA den pharmazeutischen Hersteller (zum damaligen Zeitpunkt GlaxoSmithKline) in einem Schreiben vom 28.04.2014 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert. Als neue Vergleichstherapie wurde Vemurafenib bestimmt.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie COMBI-v, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom untersucht wurden. Auf Basis der Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse vom 17.04.2014 wurde die Studie aufgrund der Überlegenheit der Kombination in Bezug auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens protokollgemäß am 14.07.2014 beendet und Patienten im Vemurafenib-Arm der Wechsel in den Kombinationsarm erlaubt. Bei einem zweiten Datenschnitt am 13.03.2015 wurde die weitere Nachbeobachtung in Bezug auf das Gesamtüberleben ausgewertet. Die Ergebnisse lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen (Tabelle 1-9):

Das **Gesamtüberleben** war primärer Studienendpunkt. Bei der Interimsanalyse konnte unter Dabrafenib und Trametinib bereits eine signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos gezeigt werden (HR = 0,69 [0,53-0,89]; $p = 0,005$). Auch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts belegen eine Reduktion der Mortalitätsrate um 34% und bestätigen somit die Überlegenheit der Kombination (HR = 0,66 [0,53-0,81]; $p < 0,001$). Das mediane Gesamtüberleben konnte dabei von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 25,6 Monate im Kombinationsarm verlängert werden.

Auch das mediane **progressionsfreie Überleben** war mit 11,4 Monaten im Vergleich zu 7,3 Monaten im Kombinationsarm signifikant länger als im Vemurafenib-Arm (HR = 0,56 [0,46-0,69]; $p < 0,001$).

Die **Gesamtansprechrates** war im Kombinationsarm ebenfalls höher als im Komparator-Arm (64% vs. 51%; $p = 0,0006$). Die mediane **Dauer des Ansprechens** betrug 13,8 Monate unter der Kombination aber nur 7,5 Monate unter Vemurafenib.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die **Krankheitssymptomatik** wurde mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung auf Basis von Time-to-Event-Analysen. Wie die Ergebnisse dieser Analysen belegen, war die Zeit bis zur Verschlechterung für die Mehrzahl der Symptome unter der Kombination länger als unter Vemurafenib. Für die Symptome Schmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö war der Vorteil statistisch signifikant.

Fragebögen zur Erfassung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** zeigen zudem, dass eine Verschlechterung der Lebensqualität unter der Kombination deutlich später eintrat als unter Vemurafenib. So ergab die Auswertung des EORTC-QLQ-C30 sowohl für die Globalbeurteilung als auch für alle fünf Funktionsskalen einen signifikanten Vorteil für die Kombination. Auch die Ergebnisse des EQ-5D und des FACT-M, der spezifische krankheitsbedingte Probleme erfasst, bestätigen die signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie.

Die **Verträglichkeit** wurde aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Kombinationsarm mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen analysiert. Dabei zeigte sich für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) sowie für die SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“, und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib und Trametinib. Lediglich für „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombination beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie COMBI-v, in der die Wirksamkeit von Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet evaluiert wurde. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Stufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wie folgt (Tabelle 1-9):

In der Kategorie „**Mortalität**“ ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib und Trametinib aus der deutlichen Senkung des Mortalitätsrisikos, das bereits bei der Interimsanalyse nachgewiesen werden konnte (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005). Die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts wird außerdem durch den zweiten Datenschnitt bestätigt, bei dem sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten unter der Kombination sowie eine eindrucksvolle Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 25,6 Monate im Kombinationsarm zeigte (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001). Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als die Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm aufgrund des vermehrten Einsatzes überlebensverlängernder Folgetherapien sowie des nach der Interimsanalyse erlaubten Cross-overs eher überschätzt wird. Unter der Kombination wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Dabrafenib und Trametinib in der Dimension „Mortalität“ deshalb als **erheblich** einzustufen.

In der Kategorie „**Morbidität**“ wird unter Dabrafenib und Trametinib eine langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens sowie eine schnelle und andauernde Symptomkontrolle erreicht. Die Symptome der Erkrankung und insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik stellen eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar. Mit der Verzögerung der Progression und der Stabilisierung der Symptomatik kommt es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Dimension „Morbidity“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** der Kombination.

Die Erfassung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** mit Hilfe validierter Fragebögen zeigt außerdem, dass die Kombination im Vergleich zu Vemurafenib einen deutlich längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile in der Dimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich gegenüber Vemurafenib deshalb auch im Hinblick auf die Kategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib und Trametinib.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, ist die Dabrafenib-Trametinib-Therapie im Vergleich zu Vemurafenib zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die protektive Wirkung gegenüber der Entstehung sekundärer Hauttumoren (abgebildet durch „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“), die als Klasseneffekt der BRAF-Inhibitoren auftreten. So sieht die DGHO die Entwicklung von Zweitneoplasien als eine zwar nicht lebensbedrohliche, aber doch beunruhigende Nebenwirkung der BRAF-Inhibitoren an und auch die EMA betont, dass sowohl das Risiko als auch das tatsächliche Auftreten dieser Tumoren eine bedeutende Zusatzbelastung für die Patienten darstellt. Insgesamt wird unter der Kombination im Vergleich zu Vemurafenib somit eine relevante Vermeidung schwerer/schwerwiegender sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen erreicht. Nach der AM-NutzenV rechtfertigt dies ebenfalls die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens**.

In der **Gesamtschau** verbleiben ausschließlich positive Effekte, wobei eine „nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine „erheblichen Verlängerung der Lebensdauer“, eine für die Patienten „spürbare Linderung der Erkrankung“, eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ sowie eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. Dabei ist vor allem die Tatsache, dass die Verlängerung des Überlebens nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft, sondern sogar mit einem längeren Erhalt der Lebensqualität verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. Die Aussagen zum Zusatznutzen werden außerdem durch die Studien COMBI-d und BRF113220 unterstützt, in denen unter der Kombination ebenfalls eine gegenüber der Monotherapie mit Dabrafenib erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie eine deutliche Verminderung sekundärer Hauttumoren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ren erreicht werden konnte. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ist der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als **erheblich** einzustufen.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<u>1. Datenschnitt (17.04.2014):</u> Median: n. e. vs. 17,2 Monate HR: 0,69 [0,53 – 0,89] p = 0,005 <u>2. Datenschnitt (13.03.2015):</u> Median: 25,6 vs. 18,0 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median: 11,4 vs. 7,3 Monate HR: 0,56 [0,46 – 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen		Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesamtansprechrates	64% vs. 51% RR: 1,25 [1,10 – 1,42] p = 0,0006	
Dauer des Ansprechens	Median: 13,8 vs. 7,5 Monate Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]		
Fatigue	Median: 5,3 vs. 3,7 Monate HR: 0,85 [0,71 – 1,03] p = 0,1043	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit/Erbrechen	Median: 15,6 vs. 9,3 Monate HR: 0,78 [0,62 – 0,99] p = 0,0393	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerzen	Median: 13,6 vs. 5,8 Monate HR: 0,61 [0,49 – 0,76] p < 0,0001	
Dyspnoe	Median: n. e. HR: 0,84 [0,65 – 1,08] p = 0,1786	
Schlaflosigkeit	Median: n.e. vs. 8,3 Monate HR: 0,52 [0,40 – 0,67] p < 0,0001	
Appetitverlust	Median: n.e. vs. 9,2 Monate HR: 0,48 [0,37 – 0,62] p < 0,0001	
Obstipation	Median: n. e. HR: 1,41 [1,05 – 1,90] p = 0,0233	
Diarrhö	Median: 18,5 vs. 5,55 Monate HR: 0,51 [0,40 – 0,64] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch **	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[†]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median: 11,1 vs. 5,6 Monate HR: 0,64 [0,51 – 0,79] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Körperliche Funktion	Median: 15,2 vs. 7,4 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,83] p = 0,0005	
Rollenfunktion	Median: 9,2 vs. 5,55 Monate HR: 0,69 [0,56 – 0,85] p = 0,0006	
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR: 0,70 [0,54 – 0,91] p = 0,0080	
Kognitive Funktion	Median: 9,4 vs. 7,4 Monate HR: 0,77 [0,62 – 0,96] p = 0,0204	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion	Median: 12,3 vs. 5,55 Monate HR: 0,59 [0,47 – 0,73] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
VAS Score	Median: 11,4 vs. 5,55 Monate HR: 0,63 [0,50 – 0,78] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch**	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Melanoma Subscale	Median: n. e. vs. 7,4 Monate HR: 0,665 [0,53 – 0,84] p = 0,0005 Wahrscheinlichkeit: hoch**	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	Median: 10,1 vs. 2,7 Monate HR: 0,645 [0,53 – 0,78] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch [£]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,03 [0,80 – 1,32] p = 0,8189	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,01 [0,66 – 1,55] p = 0,9572	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median: 1,0 vs. 1,3 Monate HR: 1,17 [0,98 – 1,39] p = 0,0754	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: 2,5 vs. 1,4 Monate HR: 0,84 [0,70 – 1,00] p = 0,0526	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median: 3,6 vs. 0,3 Monate HR: 0,29 [0,24 – 0,35] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Median: n.e. HR: 0,17 [0,12 – 0,24] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems	Median: 10,1 vs. 14,4 Monate HR: 1,09 [0,88 – 1,35] p = 0,4254	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen	Median: 10,0 vs. 1,0 Monate HR: 0,48 [0,40 – 0,59] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ernährungs- und Stoffwechselstörungen	Median: n. e. HR: 0,88 [0,67 – 1,15] p = 0,3424	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen	Median: n. e. HR: 0,82 [0,60 – 1,13] p = 0,2281	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen	Median: n. e. HR: 1,27 [0,98 – 1,64] p = 0,0687	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzkrankungen	Median: n. e. HR: 0,91 [0,59 – 1,41] p = 0,6749	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median: n. e. HR: 1,36 [1,04 – 1,78] p = 0,0229 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>[†] Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den größeren Anteil an Patienten im Vergleichsarm, die überlebensverlängernde Folgetherapie erhielten bzw. nach dem ersten Datenschnitt in den Dabrafenib-Trametinib-Arm wechselten, zuungunsten der Kombinationstherapie auswirkt (siehe Abschnitt 4.4.1)</p> <p>[‡] eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>** Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreie Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik und der Verschlechterung der Lebensqualität stehen (siehe Abschnitt 4.4.1)</p> <p>§ eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>§ eine Verminderung des Scores um mindestens 4 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>£ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich trotz der längeren Beobachtungsdauer im Dabrafenib-Trametinib-Arm bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination für die Operationalisierungen „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)“ (RR = 0,83 [0,73-0,94]), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (RR = 0,69 [0,63-0,76]), „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ (RR = 0,23 [0,16-0,32]) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ (RR = 0,71 [0,63-0,80]) zeigt (siehe Abschnitt 4.4.1)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visuelle Analogskala</p>		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Melanom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut. Als eines der aggressivsten Malignome ist es für mehr als 80% der mit Hauttumoren assoziierten Sterbefälle verantwortlich, obwohl weniger als 2% der Hautkrebskrankungen Melanome sind. Die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung stellt einen der wichtigsten bekannten Risikofaktoren dar.

Die Prognose ist vor allem vom Stadium der Erkrankung abhängig. 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%. Nach 5 Jahren sind nur noch 15-20% der Patienten am Leben. Zugleich geht das Fortschreiten der Metastasierung mit einer zunehmenden Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome sowie einem massiven Verlust an Lebensqualität einher.

Auf molekularer Ebene findet sich bei etwa 50% der Melanome eine Mutation der Proteinkinase BRAF, die zu einer konstitutiven Aktivierung des MAPK-Signalwegs führt und letztendlich in der unkontrollierten Proliferation der Tumorzellen resultiert. Die häufigste BRAF-Mutation ist die V600E-Mutation, die mehr als 80% der BRAF-Mutationen ausmacht, seltener sind andere Mutationen wie BRAF-V600K.

Dabrafenib blockiert gezielt die Aktivität des MAPK-Signalwegs und hemmt so Proliferation und Überleben der Tumorzellen. Entsprechend der Fachinformation ist Dabrafenib in Kombination mit Trametinib indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Zielpopulation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist noch immer äußerst ungünstig. Mit der Einführung von Dabrafenib und Vemurafenib konnte bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren zwar eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden, allerdings kommt es durch die Entwicklung von Therapieresistenzen aufgrund einer Reaktivierung des MAPK-Signalwegs im Median nach 6 bis 7 Monaten zur erneuten Krankheitsprogression. Durch die paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen führt die Behandlung außerdem zur Entstehung sekundärer Hauttumoren. Die verfügbaren Immuntherapien können nur bei einem kleinen Teil der Patienten längerfristige Remissionen bewirken. Aufgrund des verzögerten Ansprechens wird ihr Einsatz vor allem bei Patienten mit niedriger Tumorlast und langsamer Progression empfohlen. Darüber hinaus ist insbesondere Ipilimumab durch eine hohe Toxizität charakterisiert.

Mit der Dabrafenib-Trametinib-Therapie steht nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die gegenüber der BRAF-Inhibitor-Monotherapie die Resistenzentwicklung und damit die Progression verzögern sowie die paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in gesunden Zellen verhindern kann. Auf klinischer Ebene führt dies zu einer beeindruckenden Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie einer weitgehenden Vermeidung kutaner Zweitneoplasien. Der Nutzen des neuen Therapieansatzes wird dabei durch konsistente Ergebnisse aus drei randomisierten kontrollierten Studien belegt, die die Dabrafenib-Trametinib-Kombination als neuen Therapiestandard im Indikationsgebiet etablieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dabrafenib als Kombinations-therapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	1.400

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Erheblich	1.400

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	196.329 € - 196.359 €	274.860.277 € - 274.901.969 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
274.860.277 € - 274.901.969 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	196.329 € - 196.359 €	274.860.277 € - 274.901.969 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
274.860.277 € - 274.901.969 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	93.175 € - 93.205 €	130.445.632 € - 130.487.324 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind detailliert in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben. Für das neue Anwendungsgebiet A sind diese größtenteils mit dem bisherigen identisch in Bezug auf

- BRAF-Mutationsstatus: Vor Beginn der Behandlung muss das Vorhandensein der BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen werden. Dabrafenib soll nicht bei Melanomen vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.
- Qualifikation des medizinischen Personals: Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.
- Infrastruktur: keine besonderen Anforderungen.
- Dauer der Behandlung: Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Beide Anwendungsgebiete:

Bei Nebenwirkungen vom Grad 2 (nicht tolerierbar) bis 4 soll die Behandlung abgebrochen oder unterbrochen werden, nach Verbesserung auf Grad 0 bis 1 kann ggf. eine Wiederaufnahme mit Dosisreduktion erfolgen. Vorsicht ist geboten mit schweren Nieren- und mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, Patienten nicht-kaukasischer Abstammung sowie bei Kindern und Jugendlichen, da keine klinischen Daten vorliegen. Bei Patienten > 65 Jahre können häufigere Dosisanpassungen erforderlich sein.

Überwachungsmaßnahmen sind bei Auftreten folgender Nebenwirkungen/Zustände erforderlich, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Neue maligne Erkrankungen (kutanes Plattenepithelkarzinom und neue primäre Melanome [Behandlung mittels dermatologischer Exzision], nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen [Nutzen-Risiko-Abwägung])
- Sehstörungen einschließlich Uveitis (keine Dosisanpassung bei Kontrolle der Augenentzündung durch wirksame Lokaltherapien; ansonsten Unterbrechung bis zum Abklingen und ggf. Wiederaufnahme in reduzierter Dosis), Iridozyklitis und/oder Iritis
- Pyrexie (ggf. Therapieunterbrechung, Gabe von Antipyretika oder bei nicht ausreichender Wirkung oralen Kortikosteroiden, nach Abklingen Wiederaufnahme der Therapie mit Dosisreduktion), Nierenversagen
- Hypophosphatämie, QT-Verlängerung (nicht bei bestimmten Elektrolythaushaltsstörungen, QT-verlängernden Arzneimitteln, Long-QT-Syndrom)
- Arthralgie, Pankreatitis (Serum-Amylase- und Lipase-Bestimmung)

Indikationsgebiet A zusätzlich:

Wegen begrenzter Daten für die Kombination sollten nach Progression unter einem BRAF-Inhibitor andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination wurden bei Patienten mit Hirnmetastasen bisher nicht untersucht.

In Kombination sind weitere Überwachungsmaßnahmen erforderlich in Bezug auf:

- Blutungen, Bluthochdruck, Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion
- Sehstörungen (Netzhautvenenverschluss [RVO]), Ablösung des Netzhautpigmentepithels [RPED])
- Hepatische Ereignisse, Rhabdomyolyse, interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis, tiefe Venenthrombose/Lungenembolie
- Hautausschlag

Häufigkeit und/oder Schwere der Pyrexie und LVEF-Verringerung/linksventrikulären Dysfunktion waren unter der Kombination erhöht, jedoch die von kutanen Plattenepithelkarzinomen, neuen primären Melanomen, Hautausschlag sowie QT-Verlängerungen und, im Vergleich zur Trametinib-Monotherapie, von ILK/Pneumonitis erniedrigt.

Bei behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis beider Arzneimittel reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden; keine Dosisanpassung von Dabrafenib ist erforderlich bei Verringerung der LVEF, RVO, RPED und ILK/Pneumonitis

bzw. von Trametinib bei Uveitis, nicht-kutanen malignen Erkrankungen, QT-Verlängerungen und Pyrexie.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Beide Anwendungsgebiete:

Dabrafenib sollte mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Starke CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren können die Dabrafenib-Konzentration erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel verwendet werden. Wegen der Verringerung der Bioverfügbarkeit sollten den pH des Magens erhöhende Mittel vermieden werden.

Dabrafenib kann CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, Glucuronid-konjugierende Enzyme sowie bestimmte Transportproteine induzieren. Dies kann zum Verlust oder zu einer verringerten Wirkung betroffener Arzneimitteln führen, wie Analgetika, Antibiotika, antineoplastische Arzneimittel, Antikoagulanzen, Antiepileptika, Antipsychotika, Kalziumkanalblocker, Herzglykoside, Kortikosteroide, Mittel gegen HIV, hormonelle Kontrazeptiva, Hypnotika, Immunsuppressiva oder bestimmte Statine. Das Risiko einer Leberschädigung ist bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol vermutlich höher. Bei gleichzeitiger Gabe mit Warfarin oder Digoxin sind zusätzliche Kontrollen in Betracht zu ziehen.

Indikationsgebiet A zusätzlich:

Die gemeinsame wiederholte Gabe von Trametinib täglich mit Dabrafenib führte zu keinen klinisch bedeutsamen Änderungen.

Weitere Anforderungen

Beide Anwendungsgebiete:

Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen. Männliche Patienten sind über das Risiko einer irreversibel verminderten Spermienogenese zu informieren. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für eine bestimmte Zeit nach Therapieende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wegen geringerer Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität einschl. teratogener Wirkungen gezeigt. Dabrafenib darf während der Schwangerschaft außer nach positiver Nutzen-Risiko-Abwägung nicht angewendet werden. Bei Schwangerschaftseintritt ist die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ist unbekannt, ob Dabrafenib in die Muttermilch übergeht. Entweder muss das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit Dabrafenib abgebrochen werden.

Indikationsgebiet A zusätzlich:

Siehe Fachinformation Trametinib.