

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs. GSK2118436: Dabrafenib, GSK1120212; Trametinib (Quelle: Vultur 2011)	7
Abbildung 2-2: Molekulare Struktur des BRAF-Inhibitors Dabrafenib (Quelle: Gibney 2013).....	7
Abbildung 2-3: Molekulare Struktur des MEK-Inhibitors Trametinib (Quelle: Salama 2013).....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4-Rezeptor
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
PD-1	Programmed Death-1
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
07699842	EU/1/13/865/002	Tafinlar® 50 mg	120 FTA
07699865	EU/1/13/865/005	Tafinlar® 75 mg	120 FTA

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dabrafenib (Tafinlar®; EMA-Zulassung August 2013) ist zur Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom in der Monotherapie zugelassen. Am 25. August 2015 erfolgte die Zulassungserweiterung für die Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom, auf die sich dieses Dossier bezieht.

Die BRAF-V600-Mutation findet sich bei etwa 50% der malignen Melanome und führt zur Überaktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs. Dieser Signalweg spielt für die Regulation von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) eine bedeutsame Rolle. Die Überaktivierung des MAPK-Signalweges durch die BRAF-V600-Mutation führt über die Phosphorylierung von MEK zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum (1, 2).

Dabrafenib ist ein selektiver, reversibler und potenter ATP-kompetitiver BRAF-Inhibitor und inhibiert die BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600. Dadurch kommt es durch Suppression der Spiegel an phosphoryliertem ERK zur Inhibition des MAPK-Signalwegs und Hemmung des Tumorwachstums ((3); Abbildung 2-1).

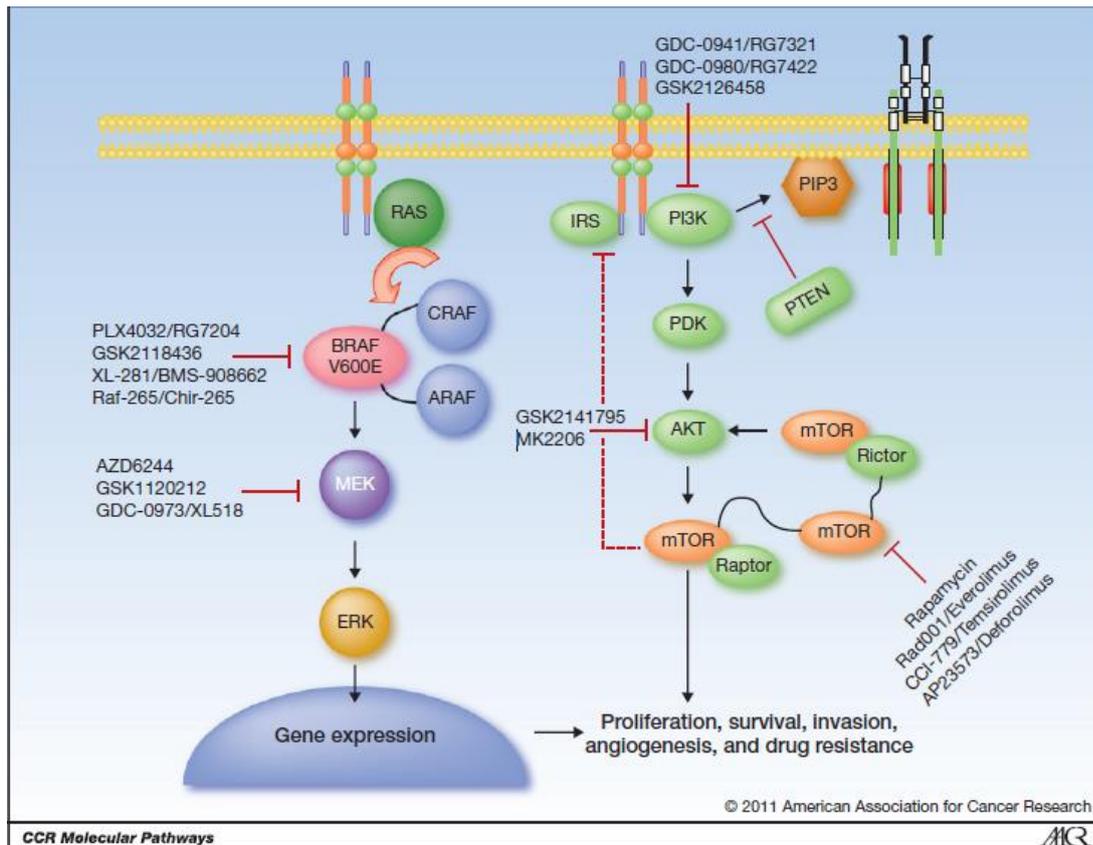


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs. GSK2118436: Dabrafenib, GSK1120212: Trametinib (Quelle: Vultur 2011)

Die molekulare Formel von Dabrafenib lautet $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$. Das Molekulargewicht beträgt 519,6 g/Mol. Dabrafenib liegt im Arzneimittel als Dabrafenibmesilat vor ((4); Abbildung 2-2).

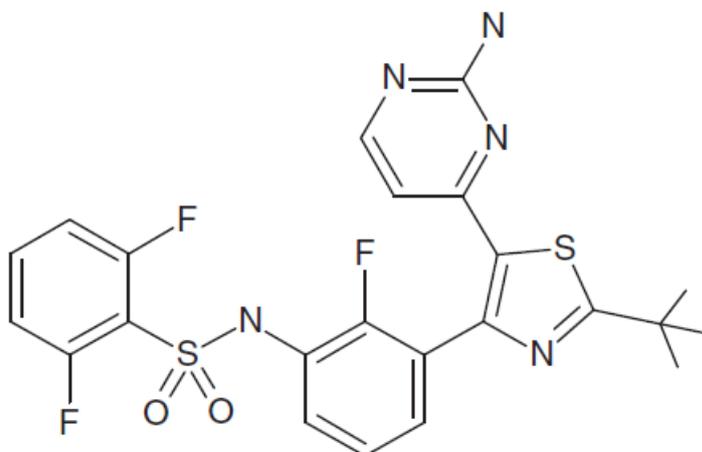


Abbildung 2-2: Molekulare Struktur des BRAF-Inhibitors Dabrafenib (Quelle: Gibney 2013)

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

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

Die molekulare Formel von Trametinib lautet $C_{26}H_{23}FIN_5O_4$. Das Molekulargewicht beträgt 615,4 g/Mol. Es liegt im Arzneimittel als Trametinib-Dimethylsulfoxid vor ((5);Abbildung 2-3).

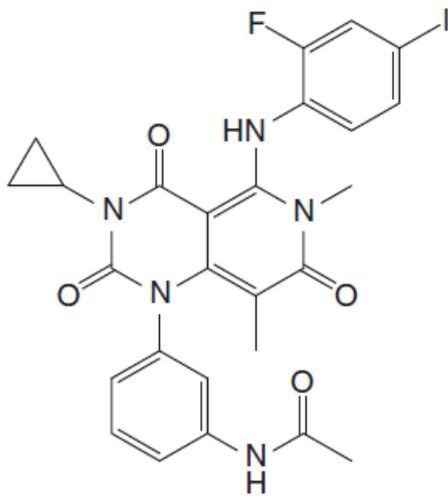


Abbildung 2-3: Molekulare Struktur des MEK-Inhibitors Trametinib (Quelle: Salama 2013).

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 (3, 6). Die Mechanismen der Resistenzentwicklung sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Grundsätzlich scheinen Mutationen im BRAF-Gen keine maßgebliche Rolle zu spielen. Vielmehr scheint

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die Re-Aktivierung des MAPK-Signalweges über MAPK-abhängige oder MAPK-unabhängige Mechanismen von Bedeutung zu sein. (7, 8).

Da sowohl Trametinib als auch Dabrafenib den MAPK-Signalweg inhibieren, jedoch unterschiedliche Angriffspunkte haben, ist die Kombination beider Arzneimittel ein plausibler und effektiver Therapieansatz. 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. (9)

Patienten unter Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor zeigen nicht nur deutlich höhere Ansprechraten, sondern zudem ein deutlich längeres Ansprechen auf die Therapie (siehe Modul 4), d.h. die Kombination beider Arzneimittel kann über eine verstärkte Inhibition des MAPK-Signalweges die Resistenzentwicklung deutlich verzögern.

Zudem scheint sich die Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib positiv auf die kutanen Nebenwirkungen auszuwirken. Durch die synergistische Inhibition von BRAF und MEK unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombination kann die Blockade des Signalwegs verstärkt und die Entstehung von Zweitumoren verhindert werden. Insbesondere die unter BRAF-Inhibitoren auftretenden kutanen Neoplasien, kutane Plattenepithelkarzinome oder Keratoakanthome, treten unter Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib deutlich seltener auf als unter Monotherapie mit Dabrafenib oder Vemurafenib (10, 11). Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da beide Anwendungsgebiete von Dabrafenib (Monotherapie und Kombinationstherapie) sich auf dieselbe Patientenpopulation beziehen, nämlich erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignen Melanom mit BRAF-V600-Mutation, ist im Folgenden keine weitere Differenzierung der Anwendungsgebiete nötig.

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignen Melanom sind derzeit folgende Arzneimittel in Deutschland zugelassen: Trametinib, Dabrafenib und Vemurafenib. Desweiteren besitzen

Dacarbazin, Ipilimumab und Nivolumab eine Zulassung zur Therapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten malignen Melanoms, unabhängig vom Mutationsstatus.

Da im vorherigen Abschnitt bereits die Wirkmechanismen von Trametinib und Dabrafenib sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie beschrieben wurden, soll im Folgenden ein Vergleich mit den Wirkmechanismen von Dacarbazin, Vemurafenib, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab erfolgen.

Dacarbazin (z.B. Detimedac[®]) ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Zellwachstums, die durch eine Hemmung der DNA-Synthese zustande kommt. Eine alkylierende Wirkung wurde ebenfalls nachgewiesen, und es könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden. Man geht davon aus, dass Dacarbazin selbst keine antineoplastische Wirkung besitzt. Es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation abgebaut, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden. (12)

Vemurafenib (Zelboraf[®]) ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor der BRAF-Kinase, der im Februar 2012 von der Europäischen Arzneimittelbehörde für die Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven, nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen wurde (Tabelle 2 4). Vemurafenib greift an gleicher Stelle in den MAPK-Signalweg ein wie Dabrafenib. (13)

Ipilimumab (Yervoy[®]) ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der im Juli 2011 von der Europäischen Arzneimittelbehörde für die Behandlung des nicht-resezierbaren, metastasierten Melanoms zugelassen wurde. Ipilimumab bindet an den CTLA („Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen“-4-Rezeptor der T-Zellen und verstärkt die T-Zellfunktion. Dadurch kommt es zur Aktivierung von T-Zellen, Proliferation und Infiltration von Lymphozyten in den Tumor und somit zu einer gegen den Tumor gerichteten Immunantwort. (14)

Nivolumab (Opdivo[®]) sowie das zuletzt zugelassene Pembrolizumab (Keytruda[®]) derselben Klasse, sind wie Ipilimumab monoklonale Antikörper, die die T-Zell-Antwort aktivieren. Nivolumab bzw. Pembrolizumab wirken als PD-1-Antagonisten. PD („Programmed Death“-1 steht für ein Rezeptorprotein, das nach Aktivierung durch die Liganden PD L1 und PD L2 die durch T-Zellen vermittelte, gegen den Krebs gerichtete Immunantwort hemmt. Nivolumab bzw. Pembrolizumab aktiviert über die PD1-Rezeptor-Blockade die antitumorale Immunantwort und führt damit zum Absterben der Melanom-Zellen. (15, 16)

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	nein	25. August 2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Tafinlar[®].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).	26. August 2013

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Fachinformation Tafinlar®.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendete Literatur wurde mittels einer Schlagwort-Suche in der Datenbank Medline auf www.pubmed.org und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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) 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.
- (2) 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.
- (3) Novartis. Fachinformation Tafinlar. 2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (4) Gibney GT, Zager JS. Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2013;9(7):893-9.
- (5) Salama AK, Flaherty KT. BRAF in melanoma: current strategies and future directions. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(16):4326-34.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) Poulidakos PI, Rosen N. Mutant BRAF melanomas--dependence and resistance. *Cancer cell*. 2011;19(1):11-5.
- (9) Novartis. Fachinformation Mekinist. 2015.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Medac. Fachinformation Detimedac. 2015.
- (13) Roche. Fachinformation Zelboraf. 2015.
- (14) BMS. Fachinformation Yervoy. 2015.
- (15) BMS. FACHINFORMATION OPDIVO® 10 mg/ml. 2015.
- (16) MSD. Fachinformation Keytruda. 2015.