

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Kombinationstherapie mit Trametinib 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	33
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	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	105

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 Mono- oder Kombinationstherapie in klinischen Studien.....	28
Tabelle 3-7: Häufigkeit des Auftretens kutaner Neoplasien bei Therapie mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie unter Trametinib in Mono- oder Kombinationstherapie.	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 Dabrafenib.....	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)	47
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
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)	60
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	62
Tabelle 3-24: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse	69
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosisreduktion	71
Tabelle 3-26: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse	71
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary of Risk Minimization Measures)	94

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 Lungenerkrankung

INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
IUO	investigational use only
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
MRP-2	Multidrug resistance-associated protein
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
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	quaque 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
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
ULN	Upper limit of normal
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 (Zulassungserweiterung) ist Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation indiziert (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). Dabei wurde Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt. (3)

Aufgrund der Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, hat sich nachfolgend die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib und die Kombinationstherapie mit Dabrafenib und 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).

Dementsprechend ist als die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zulassungserweiterung von Dabrafenib, die Kombinationstherapie mit Trametinib, ebenfalls Vemurafenib anzusehen.

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 Fachinformation für Dabrafenib, 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 Tafinlar. 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 diese 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 nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

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

Die 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)

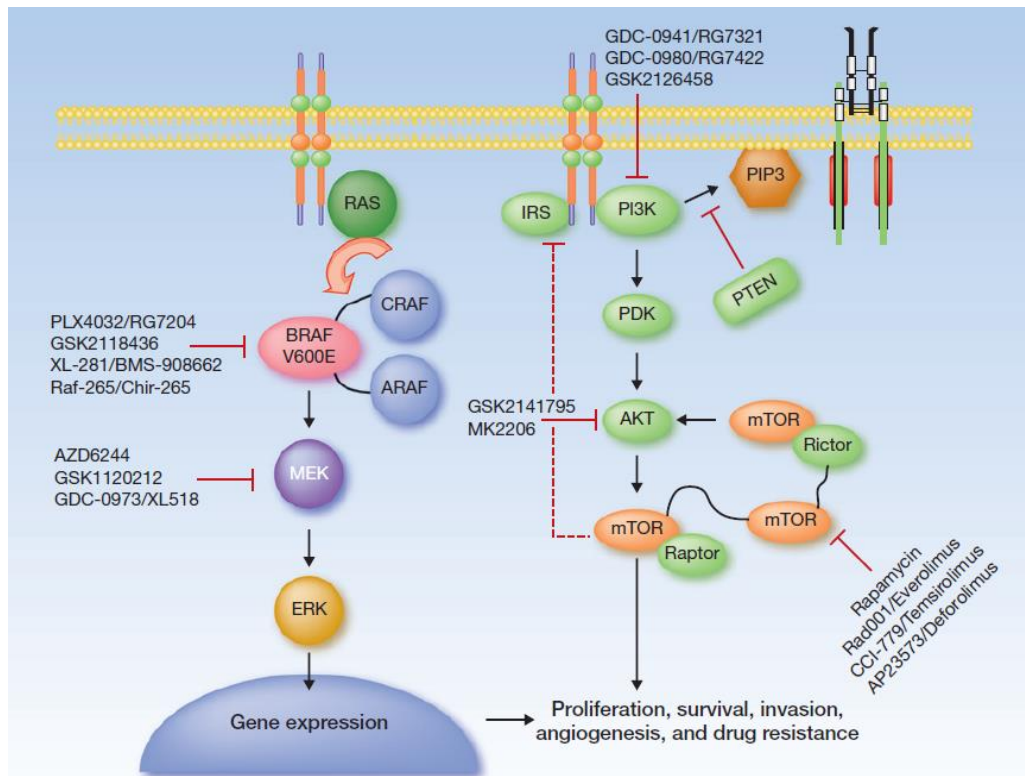


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs (Quelle: Vultur 2011).

Die BRAF-V600-Inhibition ist aufgrund des häufigen Vorkommens der BRAF-Mutation beim metastasierten 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 der 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).

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2), sowie deren Kinaseaktivität (23). Damit hemmt Trametinib den MAPK-Signalweg an anderer Stelle, wie die BRAF-Inhibitoren. (Abbildung 3-1)

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

Dabrafenib und Trametinib hemmen 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 Dabrafenib mit Trametinib 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 Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit BRAF-V600-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom eine hocheffektive, vielversprechende therapeutische Option, die nicht nur die BRAF-Inhibitor-typische Resistenzentwicklung verzögert, sondern sich auch positiv auf spezifische Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren auswirkt.

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 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 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 S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms aus dem Jahr 2013 empfiehlt für die systemische Therapie im Stadium IV die folgenden Therapieoptionen (2):

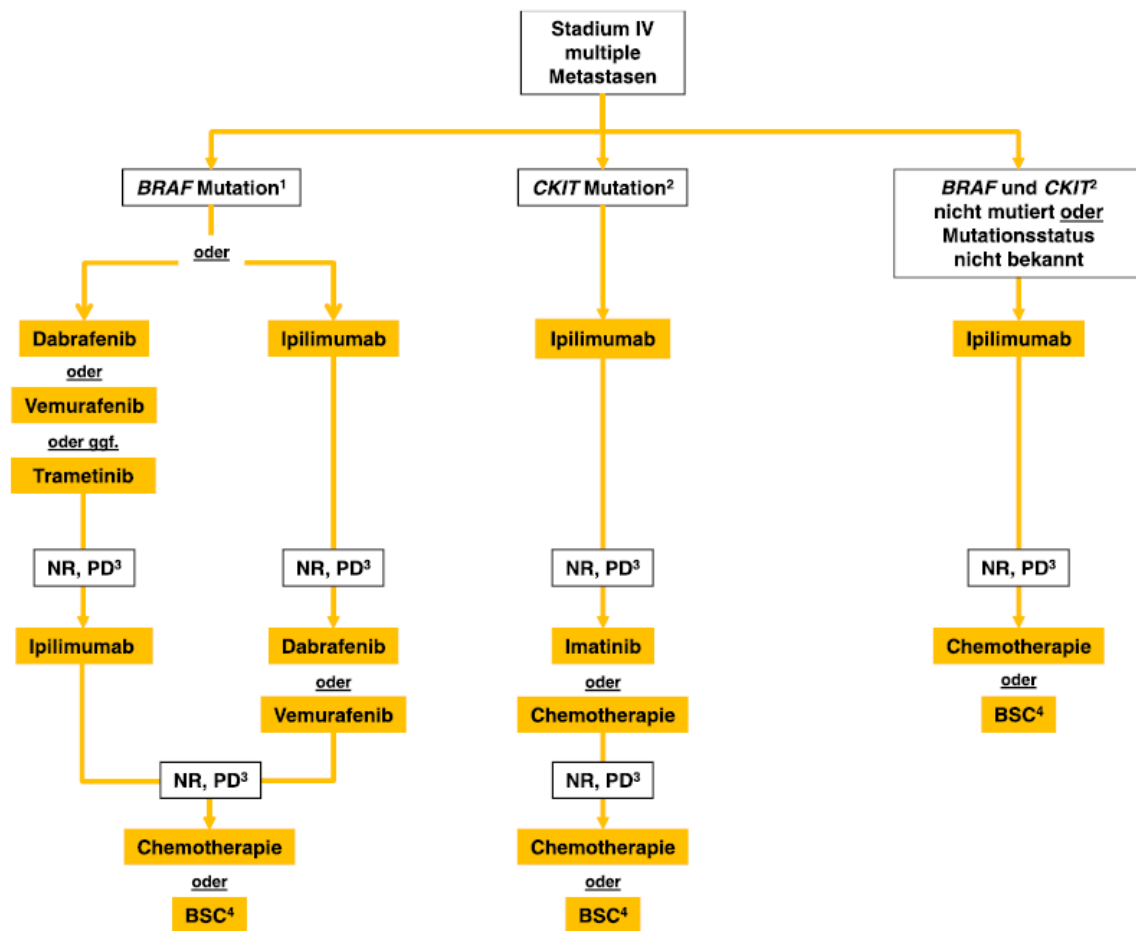
- Monochemotherapie Dacarbazin, Temozolomid oder Fotemustin, Polychemotherapie, Biochemotherapie mit Interferon-alpha oder Interleukin-2, wobei nur Dacarbazin für die Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen ist.
- Immuntherapie mit Ipilimumab.
- Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren: BRAF-Inhibitoren (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 bis vor kurzem 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 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 für das metastasierte Melanom mit BRAF-Mutation und weist für die Therapie 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;

⁴ BSC - 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 Zulassungserweiterung von Dabrafenib, Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom mit 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 immunvermittelte 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).

Trametinib (Monotherapie)

Trametinib (Mekinist[®]) wurde im Juni 2014 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der 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 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-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 ($p < 0,001$). Die 6-Monats-Überlebensrate war 81% im Trametinib-Arm versus 67% im Kontroll-Arm ($p = 0,01$) (35). Das mediane Gesamtüberleben ist unter Trametinib deutlich höher als unter Dacarbazin: 15,6 Monate versus 11,3 Monate (siehe Modul 4B der Nutzenbewertung gemäß § 35a für Trametinib).

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 (36).

Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Trametinib umfassen Hautausschläge, gastrointestinale Symptome, Fatigue und periphere Ödeme. Das Auftreten von Neoplasien der Haut, insbesondere kutane Plattenepithelkarzinome, wurde bislang unter Trametinib-Monotherapie nicht beobachtet. (23, 35)

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 (37, 38).

Die aktuellen Überlebensdaten aus der Phase-III-Studie von Vemurafenib versus Dacarbazin bei Patienten mit BRAF-mutiertem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom weisen ein 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 (39). 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 (40).

Das Ansprechen auf Therapie mit Vemurafenib bzw. Dabrafenib liegt bei 48% und 50% (38, 41).

Ein klassenspezifischer Effekt der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren ist insbesondere das häufige Auftreten von hyperproliferativen kutanen Nebenwirkungen. Unter Dabrafenib wird bei etwa 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 (39, 40). 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. (37, 39, 42-45)

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 (39, 44). 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, 46).

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 Dabrafenib und Trametinib

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

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%; $p = 0,03$) (47). 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.(48) 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) (49).

Auch gegenüber Vemurafenib (COMBI-v-Studie) zeigte sich unter Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib ein überlegenes progressionsfreies Überleben (7,3 Monate versus 11,4 Monate; $p < 0,001$) und eine höhere Ansprechrate (51% versus 64%) im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie (50).

Zudem scheint sich die Kombinationstherapie positiv auf die kutanen Nebenwirkungen auszuwirken. Die kutanen Neoplasien treten unter Kombinationstherapie deutlich seltener auf als unter Monotherapie mit Dabrafenib oder Vemurafenib (47, 50).

Tabelle 3-6: Effektivität der BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) und Trametinib in Mono- oder Kombinationstherapie 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 4A)</i>				
Trametinib	214	22	4,8	15,6
Dacarbazin	108	8	1,5	11,3
<i>COMBI-d (Quellen: Long 2014, Long 2015)</i>				
Dabrafenib /Trametinib	211	67	11	25,1
Dabrafenib	212	51	8,8	18,7
<i>COMBI-v (Quelle: Robert 2015)</i>				
Dabrafenib /Trametinib	351	64	11,4	n. e.
Vemurafenib	350	51	7,3	17,2
n. e.: nicht erreicht.				

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

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.
Dabrafenib/Trametinib (Robert 2015, Long 2015)	3% **		< 1%	1% - 2%
<p>* Angabe umfasst alle Hyperkeratosen definiert als Akanthome, Fibrome, aktinische Keratosen, Hyperkeratosen, Keratosis pilaris, lichenoiden Keratosen, Papillome, seborrhoische Keratosen und Hautpapillome. ** Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome wurden zusammengefasst berichtet. k.A.: keine Angabe.</p>				

Aufgrund der hohen Ansprechraten, verbunden mit deutlichen Vorteilen hinsichtlich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens gegenüber der BRAF-Inhibitor-Monotherapie, kann die Kombinationstherapie aus Dabrafenib mit Trametinib einen entscheidenden Betrag dazu leisten, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-mutiertem Melanom zu decken. Darüber hinaus erweist sich das Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie als vorteilhaft hinsichtlich des Auftretens neuer kutaner (benigner und maligner) Tumore. Die unter Vemurafenib häufig berichtete Erhöhung der Photosensibilität (Phototoxizität) tritt unter Dabrafenib/Trametinib ebenfalls nicht auf.

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 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 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)

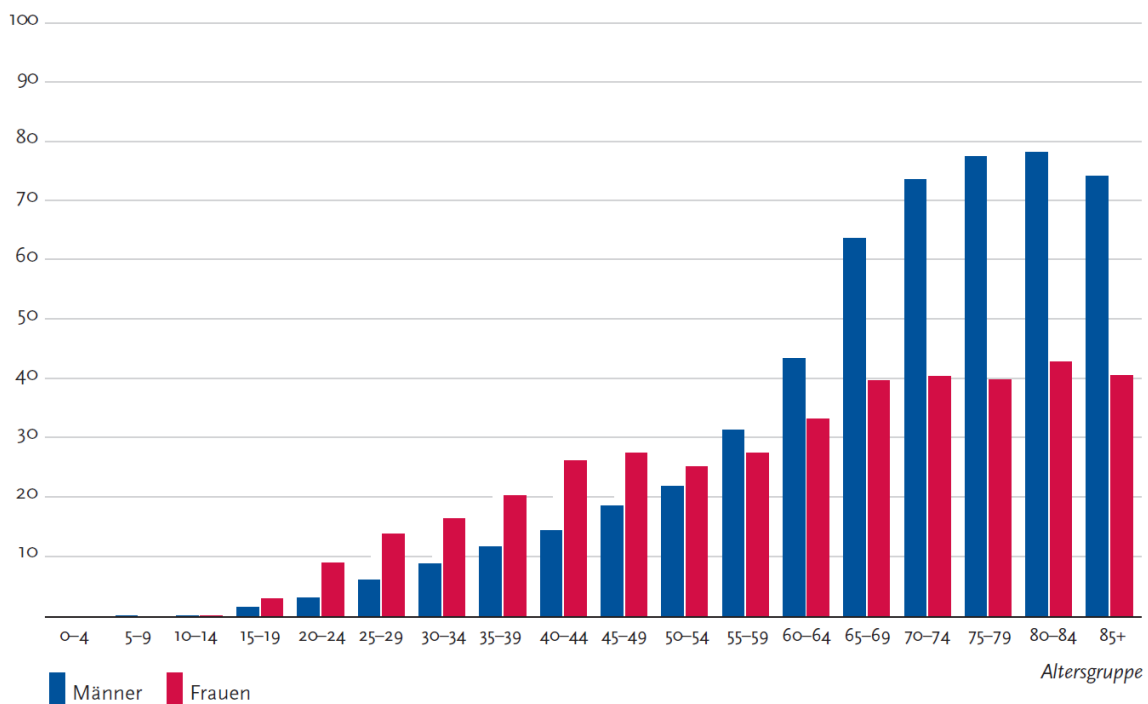


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2009 – 2010. Quelle: RKI 2013.

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 (84.805 am malignen Melanom erkrankte Personen). (52)

Grundsätzlich könnte es mit der Einführung neuer Therapien, die das Gesamtüberleben beeinflussen zu einer Abnahme der Letalität 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 Melanom).

Nachfolgend soll in Anlehnung an die Vorgehensweise des IQWiG anhand der aktuellen Daten eine neue Schätzung der gemäß Zulassungserweiterung von Dabrafenib zur Kombination mit 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.

Schätzung der 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.

Schätzung der 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 Dabrafenib in Kombination mit 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 entsprechend der Schätzung 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 Dabrafenib in Kombination 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 Dabrafenib fällt (resezierbares Melanom im Stadium I, II oder III), die aber im Rahmen des Fortschreitens der Erkrankung in die Indikation der Zulassungserweiterung von Dabrafenib in Kombination mit 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 1028 – 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 Dabrafenib.

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Anteil BRAF-positive Patienten	Gesamt
Unterer Schätzwert	618	1.773	Nicht berechenbar	43%	1028
Oberer Schätzwert	2.037	2.573	Nicht berechenbar	44%	2.028
<i>Es wird angenommen, dass alle Patienten auf eine vorhandene BRAF-V600-Mutation getestet werden</i>					

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)
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	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 Dabrafenib in Kombination mit 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
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	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 Dabrafenib in Kombination 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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib übertragen. Die angenommene Anzahl stellt (analog zur Schätzung des IQWiG) eine Untergrenze dar, da Subgruppe 3 aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden konnte.

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 Bevölkerungszahl 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) Poulidakos 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) Poulidakos 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) 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.
- (36) 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.
- (37) 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.
- (38) 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.
- (39) 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.
- (40) 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.
- (41) 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.
- (42) 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.
- (43) 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.
- (44) Novartis. Fachinformation Tafinlar. 2015.
- (45) Roche. Fachinformation Zelboraf. 2015.
- (46) 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.
- (47) 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.
- (48) 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.
- (49) 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.
- (50) 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.
- (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)
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich		1
		1x täglich 2 mg Trametinib(QD)	365 Behandlungen mit Trametinib	
Vemurafenib	Erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	2x täglich 150 mg Dabrafenib (BID)	730 Behandlungen mit Dabrafenib	
		Kontinuierlich		1
<p><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></p>				

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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für die Patientengruppe der erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation aus.

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Zulassung von Dabrafenib in Kombination mit 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, Dabrafenib und Vemurafenib entnommen. So wird Trametinib einmal täglich oral verabreicht (1). Dabrafenib und Vemurafenib werden zweimal täglich oral appliziert (2, 3). 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)
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Kontinuierlich, oral, einmal täglich Trametinib und zweimal täglich Dabrafenib	365
Vemurafenib	Erwachsenen 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)
Dabrafenib als Kombinations-therapie mit Trametinib	Erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	Trametinib: 2 mg Dabrafenib: 0,3 g	k.A. zur DDD 1x täglich 2mg entspricht 365 Tabletten (730 mg) Trametinib 365 DDD (109,5 g) Dabrafenib
Vemurafenib	Erwachsenen 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 (4).

Dabrafenib in Kombination mit 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. Die DDD für Dabrafenib beträgt 0,3 g, dies ist identisch mit der Dosierungsangabe für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (2 x 150 mg Dabrafenib). (1)

Vemurafenib

Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD führt für Vemurafenib eine DDD von 1,92g an (4). Gemäß Fachinformation entspricht die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis für einen Erwachsenen 2 x 960 mg (entsprechend 2 x vier Tabletten à 240 mg) (3).

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
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Trametinib: 9,156.63 € Dabrafenib: 7.936,81 €	8.635,20 € (Rabatte: 1,77 € ¹ ; 519,66 € ²) 7.485,04 € (Rabatte: 1,77 € ¹ ; 450,00 € 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 3-6 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)

Dabrafenib in Kombination mit 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.

Der Apothekenabgabepreis von TAFINLAR[®] bei einer Packungsgröße von 120 Tabletten und einer Wirkstärke von 75 mg pro Tablette beträgt 7.936,81 € (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 TAFINLAR[®] von 7.485,04 € 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
Dabrafenib als Kombinations-therapie mit Trametinib	Erwachsenen 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
		Kalium 32081	3	3
		Calcium 32082	3	3
		Natrium 32083	3	3
		Chlorid 32084	3	3
		Magnesium 32248	3	3
		Serum-Kreatinin-Wert	12	12
		Gynäkologische Grundpauschale 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr 08211	2	2
		Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex 03331	2	2
		EKG 27320	3	3
Vemurafenib	Erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a 12220	4	4

	Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation			
		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 08211	2	2
		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 Dabrafenib als Kombinationstherapie mit 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 Dabrafenib in Kombination mit 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.

Dabrafenib in Kombination mit 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.

Gemäß der Fachinformation zu Dabrafenib sind regelmäßig folgende diagnostische Maßnahmen zu erbringen (2):

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen auf kutane Plattenepithelkarzinome (cuSCC) vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen.
- Eine Überwachung auf andere Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.
- Rektale Untersuchungen und (bei Frauen) Untersuchungen des Beckens auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen.

- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden (Annahme: monatliche Kontrolle).
- Vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach Dosisänderungen müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden.
- Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

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.

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.

Für die regelmäßige (Annahme: monatliche) Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte fällt weiterhin die Ziffer 32066 an.

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).

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.

Vemurafenib

Gemäß der Fachinformation zu Vemurafenib sind regelmäßig folgende diagnostischen und weiteren Maßnahmen zu erbringen (3):

- 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 primäre (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 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
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Erwachsenen 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 €
		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 €
		Serum-Kreatinin-Wert 32066	3,00 €	4.200 €
		Gynäkologische Grundpauschale 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr 08211	29,78 €	41.692 €
		Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex 03331	17,46 €	24.444 €
		EKG 27320	24,66 €	34.524 €
Vemurafenib	Erwachsenen 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 Untersuchungskomplex 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
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	196.329 € - 196.359 € (105.062 € für Trametinib + 91.068 € für Dabrafenib + 199,23 € bis 229,01 € zusätzliche Leistungen)	274.860.277 € - 274.901.969 €
Vemurafenib	Erwachsenen 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 € zusätzliche Leistungen)	130.445.632 € - 130.487.324 €
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.			

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

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Trametinib und Dabrafenib 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.

Eine Packung Dabrafenib à 75 mg enthält 120 Tabletten und verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 7.485,04 €. Dies entspricht 62,38 € pro

Tablette. Da die empfohlene Tagesdosierung 300 mg beträgt müssen pro Behandlungstag 4 Tabletten (75 mg) eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten von 249,50 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von rund 91.068 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für die Kombinationstherapie von Trametinib mit Dabrafenib sind in Tabelle 3-9 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe auf 199,23 € (Männer) bis 229,01 € (Frauen) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich somit folgende Kosten pro Patient pro Jahr: 196.329 € - 196.359 € pro Patient pro Jahr.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt wurden für die GKV-Population für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib 1.400 Patienten geschätzt. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib von 274.860.277€ - 274.901.969 €.

Da davon auszugehen ist, dass alle Patienten in der Zielpopulation in der GKV einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen durch Trametinib in Kombination mit Dabrafenib 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 das zu bewertende Arzneimittel Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sowie für Vemurafenib wurde das Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen häufig 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 (5). Die Kombinationstherapie von Trametinib mit Dabrafenib hat sowohl gegenüber Vemurafenib als auch gegenüber Dabrafenib eine überlegene Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt. 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%). 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 Dabrafenib und Trametinib behandelten Patienten ergibt sich mit den Jahrestherapiekosten pro Patient für die Jahrestherapiekosten in der GKV eine Spanne von 198.292.290 € - 198.322.590 €.

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[®], Tafinlar[®] 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) Novartis. Fachinformation Tafinlar. 2015.
- (3) Roche. Fachinformation Zelboraf. 2015.
- (4) WiDO. ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex (Methodik und Liste der ATC-Codes mit DDD) 2015.
- (5) 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 aktuellen Fachinformation von Dabrafenib sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Dabrafenib entnommen (1, 2) und leiten sich im Wesentlichen aus den Sicherheitsdaten des klinischen Studienprogramms mit Dabrafenib in Kombination 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 Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt, daher sollte Dabrafenib nicht bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden

In den klinischen Phase-II- und -III-Studien wurden geeignete Patienten über einen zentral durchgeführten BRAF-V600-Mutationstest am letzten verfügbaren Tumorblock identifiziert. Primäre Tumore oder Metastasen wurden mit einem nur für Prüfzwecke entwickelten Test („investigational use only“, IUO) getestet. Der IUO-Test beinhaltet einen Allel-spezifischen Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR), der an DNA aus mit Formalin fixiertem, in Paraffin eingelagertem (FFPE) Tumorgewebe durchgeführt wurde. Dieser Test wurde spezifisch entwickelt, um zwischen V600E- und V600K-Mutationen unterscheiden zu können. Nur Studienteilnehmer mit Tumoren mit einer BRAF-V600E- oder V600K-Mutation konnten 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 zu 5 % V600E- und V600K-Sequenzen herunter 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 Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Anforderungen an die Behandlungsdauer (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (siehe Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse

Grad (CTCAE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib
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"

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 Trametinib-Behandlung siehe Fachinformation von Trametinib.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt, daher sollte Dabrafenib nicht bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.

Dosisanpassungen

Für Dabrafenib Kapseln sind 2 Stärken, 50 mg und 75 mg, verfügbar, um Dosisanpassungen zu ermöglichen.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabellen 1 und 2).

Bei den Nebenwirkungen „kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)“ oder „Auftreten neuer primärer Melanome“ werden keine Dosisreduktionen oder Unterbrechungen empfohlen.

Die Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ steigt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden.

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden.

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 enthalten.

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosisreduktion

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

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

Tabelle 3-26: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse

Grad (CTCAE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib
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 wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Schema wie die De-Eskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte 150 mg zweimal täglich nicht überschreiten.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 Dabrafenib allein oder in Kombination mit Trametinib gegeben wird, muss die Behandlung mit Dabrafenib unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38,5$ °C beträgt (siehe Tabelle 2 für Empfehlungen zur Dosisanpassung). Die Behandlung mit Trametinib sollte in gleicher Dosis weitergeführt werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend waren. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden.

Nach Abklingen des Fiebers sollte die Behandlung mit Dabrafenib zusammen mit einer geeigneten Prophylaxe mit Antipyretika erneut aufgenommen werden, entweder 1) in gleicher Dosis oder 2) in einer um eine Stufe reduzierten Dosis, falls das Fieber wieder auftritt und/oder von anderen ernsthaften Symptomen einschließlich Dehydration, Hypotension oder Niereninsuffizienz begleitet wird.

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthapie 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

Falls während der Behandlung der QTc-Wert 500 Millisekunden (ms) überschreitet, sollte die Behandlung mit Dabrafenib vorübergehend unterbrochen werden, Elektrolytstörungen

(einschließlich Magnesium) sollten korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (wie z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis sollte erst erfolgen, sobald der QTc-Wert wieder unter 500 ms gefallen ist. Ein dauerhaftes Absetzen der Dabrafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn der QTc-Wert sowohl auf Werte > 500 ms steigt als auch um mehr als 60 ms von den Werten vor Behandlungsbeginn abweicht. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, die absolute Abnahme der LVEF > 10% im Vergleich zum Ausgangswert beträgt und die Auswurfraction unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

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

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei bestätigten RVO- oder RPED-Fällen erforderlich.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Falls 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, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Nicht-kaukasische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib bei nicht-kaukasischen Patienten ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor, und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht beurteilt werden. Dabrafenib sollte als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib 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 Probanden mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor, und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann bei diesen Probanden nicht beurteilt werden. Die Verstoffwechslung in der Leber und die biliäre Sekretion stellen die Haupt-Eliminationswege von Dabrafenib und seinen Metaboliten dar, daher kann es bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zu einer erhöhten Exposition kommen. Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Studien an juvenilen Tieren haben unerwünschte Wirkungen von Dabrafenib gezeigt, die bei erwachsenen Tieren nicht beobachtet wurden.

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)

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Eisen(III)-oxid (E172)

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Schellack

Propylenglycol

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

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

Bestimmung des BRAF-V600-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen, Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Melanom vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden.

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

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Dabrafenib und Trametinib 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 von Dabrafenib und Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF V600 Mutation und Hirnmetastasen bisher nicht untersucht.

Neue maligne Erkrankungen

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

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei Patienten, die mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden Fälle von cuSCC einschließlich Keratoakanthom berichtet. In der Phase-III-Studie MEK115306 trat cuSCC bei 3% (6/209) der Patienten auf, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, und bei 10% (22/211) der Patienten, die Dabrafenib allein erhielten. In der Phase-III-Studie MEK116513 trat cuSCC bei 1% (5/350) der Patienten auf, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, und bei 18% (63/349) der Patienten, die Vemurafenib allein erhielten. Die mediane Zeit bis zur Erstdiagnose eines cuSCC betrug in der Studie MEK115306 223 Tage (Streubreite 56 bis 510 Tage) im Kombinationsarm und 60 Tage (Streubreite 9 bis 653 Tage) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm.

Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

Aufgetretene cuSCCs sollten mittels dermatologischer Exzision behandelt und die Dabrafenib-Behandlung beziehungsweise Dabrafenib und Trametinib bei Gabe in Kombination ohne eine Dosisreduktion weitergeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome bei Patienten unter der Behandlung mit Dabrafenib berichtet. Diese Fälle wurden innerhalb der ersten 5 Monate der Monotherapie mit Dabrafenib identifiziert. Neu aufgetretene Fälle primärer Melanome können mittels Exzision behandelt werden und erfordern keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

Nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen

In-vitro-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-

Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen. Über mit RAS assoziierte maligne Erkrankungen wurde in klinischen Studien berichtet, sowohl bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) als auch bei Dabrafenib sowohl in der Monotherapie (Pankreaskarzinom, Adenokarzinom der Gallenwege) als auch in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom).

Vor Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Halsbereichs durchgeführt werden mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme des Thorax/des Abdomens. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden, einschließlich Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs alle 3 Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/des Abdomens alle 6 Monate. Rektale Untersuchungen und (bei Frauen) des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sollte wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Vor der Gabe von Dabrafenib an Patienten mit bestehenden Karzinomen oder Karzinomen in der Vorgeschichte, die mit RAS-Mutationen assoziiert sind, sollte der Nutzen sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie. Mit abnormalen Befunden sollte entsprechend der klinischen Praxis umgegangen werden.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und tödlich verlaufender Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Sehstörungen

In klinischen Studien wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und/oder Iritis bei Patienten unter der Monotherapie mit Dabrafenib und der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

RPED und RVO können unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auftreten. Siehe Fachinformation von Trametinib. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet. Bei 1 % der Patienten in den klinischen Studien wurden unter der Dabrafenib-Monotherapie schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren. Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten unter der Dabrafenib-Monotherapie üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht. Im Kombinationstherapie-Arm der Studie MEK115306 wurde über Pyrexie bei 57 % (119/209) der Patienten, davon bei 7 % vom Grad 3, berichtet im Vergleich zu 33 % (69/211) der Patienten im Dabrafenib-Monotherapie-Arm, davon bei 2% vom Grad 3.

Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und Fieber entwickelten, war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse.

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ steigt (siehe Tabelle 2 für Empfehlungen zur Dosisanpassung). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann Dabrafenib erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen

Antipyretika nicht ausreichend waren. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung für Trametinib erforderlich.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib allein behandelten Patienten und bei ≤1 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten identifiziert. Die beobachteten Fälle waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde berichtet. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Therapie mit Dabrafenib wie klinisch geboten unterbrochen werden. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten, nach Beginn der Behandlung mit Trametinib die Leberfunktion alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Über Pneumonitis oder ILK wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib. Wenn

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, kann die Dabrafenib-Therapie mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Hautausschlag

Hautausschlag wurde bei etwa 25 % der Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Tag der Behandlung mit Dabrafenib und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

QT-Verlängerung

QTc-Verlängerungen um mehr als 60 Millisekunden (ms) im ungünstigsten Fall wurden bei 3 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der kombinierten Sicherheitspopulation). In der Phase-III-Studie MEK115306 trat bei keinem der mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten der ungünstigste Fall einer QTcB-Verlängerung auf > 500 ms auf; bei 1 % (3/209) der Patienten war die QTcB-Strecke um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert verlängert. In der Phase-III-Studie MEK116513 hatten vier (1%) mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelte Patienten einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms. Zwei dieser Patienten hatten einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms, bei dem auch QTcB-Strecke um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert verlängert war.

Eine Behandlung mit Dabrafenib wird nicht empfohlen 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.

Vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach Dosisänderungen müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Eine weitere Überwachung insbesondere bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird während der ersten 3 Monate der Behandlung in monatlichen Abständen, danach alle 3 Monate oder häufiger, wie klinisch geboten, empfohlen. Die Einleitung einer Behandlung mit Dabrafenib wird bei Patienten mit einem QTc-Wert von > 500 Millisekunden (ms) nicht empfohlen. Falls während der Behandlung der QTc-Wert 500 ms überschreitet, sollte die Behandlung mit Dabrafenib vorübergehend unterbrochen werden, Elektrolytstörungen (einschließlich Magnesium) sollten korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (wie z.B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, wie in Tabelle 2 beschrieben, sollte erst erfolgen, sobald der QTc-Wert wieder unter 500 ms gefallen ist. Ein dauerhaftes Absetzen der Dabrafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn der QTc-Wert sowohl auf Werte > 500 ms steigt als auch um mehr als 60 ms von den Werten vor Behandlungsbeginn abweicht. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE)

Nach Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat von CYP2C8 und CYP3A4. Wenn möglich sollten starke Induktoren dieser Enzyme vermieden werden, da diese Mittel die Wirksamkeit von Dabrafenib verringern können.

Den pH-Wert des Magens erhöhende Mittel können die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern und sollten wenn möglich vermieden werden.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig angewandten Arzneimitteln führen. Eine kritische Betrachtung des Gebrauchs von Arzneimitteln (*Drug Utilisation Review*, DUR) vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gleichzeitige Anwendung von

Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind, sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Warfarin führt zu einer verringerten Warfarin-Exposition. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche INR (*International Normalized Ratio*)-Kontrollen sind in Betracht zu ziehen, wenn Dabrafenib gleichzeitig mit Warfarin gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Digoxin kann zu einer verringerten Digoxin-Exposition führen. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche Kontrollen sind in Betracht zu ziehen, wenn Digoxin (ein Transportprotein-Substrat) gleichzeitig mit Dabrafenib gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Kutane Plattenepithelkarzinome (einschließlich jener, die als Keratoakanthom- oder gemischte Keratoakanthom-Subtypen klassifiziert wurden) traten bei 9 % der Patienten unter der Monotherapie mit Dabrafenib in der integrierten Sicherheitspopulation und bei 3 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten in der Studie MEK115306 auf. Ungefähr 70 % dieser Ereignisse traten unter der Dabrafenib-Monotherapie innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auf mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 8 Wochen. Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, traten diese Ereignisse später auf mit einer medianen Zeitdauer bis zum Auftreten von 22 Wochen. Sechshundneunzig Prozent der Patienten unter der Dabrafenib-Monotherapie in der integrierten Sicherheitspopulation und alle Patienten unter der Kombinationstherapie in den Phase-III-Studien, die ein cuSCC entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien mit Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib wurde über neue primäre Melanome berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt, eine Dosisanpassung von Dabrafenib war nicht erforderlich.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF-Inhibitoren exponiert waren, kann zu einem erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen.

In klinischen Studien wurde über nicht-kutane maligne Erkrankungen bei 1 % (6/586) der Patienten unter der Dabrafenib-Monotherapie und bei 1 % (3/209) der Patienten in der Studie MEK115306 sowie bei < 1 % (3/350) der Patienten in der Studie MEK116513 unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Fälle von RAS-getriebenen Malignitäten sind unter Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib berichtet worden. Die Patienten sollten wie klinisch geboten überwacht werden.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und fatale Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten. Siehe die Fachinformation von Trametinib.

QT-Verlängerung

Bei einem Patienten wurde eine QTcB-Verlängerung auf > 500 ms in der kombinierten Sicherheitspopulation zur Dabrafenib-Monotherapie beobachtet, und nur bei 3 % der Patienten wurden im ungünstigsten Fall Verlängerungen der QTc-Zeit von > 60 ms beobachtet.

Von den Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten hatten, trat bei keinem der Patienten in der ersten Phase-III-Studie und bei 4 Patienten (1 %) in der zweiten Phase-III-Studie der ungünstigste Fall einer QTcB-Verlängerung auf > 500 ms auf; bei 2 der 4 Patienten war auch die QTcB-Strecke um mehr als 60 ms gegenüber dem Ausgangswert verlängert.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

In der integrierten Sicherheitspopulation wurde bei 1 % der mit Dabrafenib als Monotherapie behandelten Patienten und bei 6 bis 8 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in zwei klinischen Studien behandelten Patienten über eine Verringerung der LVEF 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 die klinischen Studien mit Dabrafenib eingeschlossen. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte Patienten mit Umständen, die zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führen können, mit Vorsicht gegeben werden.

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet. Die Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren jedoch unter der Kombinationstherapie erhöht. Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und Fieber entwickelten, war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Bei 1 % der Patienten unter Dabrafenib-Monotherapie in der integrierten Sicherheitspopulation der klinischen Studien wurden schwerwiegende, nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren. Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten unter der Dabrafenib-Monotherapie üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe Fachinformation von Trametinib.

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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.

Arthralgien

In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib wurde sehr häufig (25 %) über Arthralgien berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich (< 1 %) wurde vom Grad 3 berichtet, der Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Hypophosphatämie

Über Hypophosphatämien wurde häufig in der integrierten Sicherheitspopulation der klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie (7 %) und in Kombination mit Trametinib in den Phase-III-Studien (3 bis 4 %) berichtet. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle unter der Dabrafenib-Monotherapie (4 %) und ≤ 1 % der Fälle unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib waren vom Schweregrad 3.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde unter Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib berichtet. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Dabrafenib-Behandlung sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Nierenversagen

Nierenversagen infolge mit Pyrexie verbundener prärenal Azotämie oder granulomatöser Nephritis waren selten, jedoch wurde Dabrafenib nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin > 1,5 x des oberen Grenzwertes des Normbereichs [ULN]) untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von der Gesamtzahl der Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib (N = 578) waren 22 % 65 Jahre und älter und 6 % 75 Jahre und älter. Im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern (< 65 Jahre) erlitten mehr ältere Studienteilnehmer Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen der Studienmedikation (22 % versus 12 %) oder Unterbrechungen (39 % versus 27 %) führten. Zusätzlich traten bei älteren Patienten mehr schwerwiegende Nebenwirkungen auf im Vergleich zu jüngeren Patienten (41 % versus 22 %). Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Studienteilnehmern beobachtet.

In den Phase-III-Studien MEK115306 (n=209) und MEK116513 (n=350) mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit nicht-reserzierbarem 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.

Pharmakokinetische Eigenschaften (Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass leicht erhöhte Bilirubin- und/oder ASAT (GOT)-Werte (basierend auf der Klassifikation des nationalen Krebsinstituts der USA

[National Cancer Institute, NCI]) die orale Clearance von Dabrafenib nicht signifikant beeinflussten. Ferner hatte eine leichte Leberfunktionsstörung, definiert anhand von Bilirubin und ASAT (GOT), keinen signifikanten Einfluss auf die Plasma-Konzentrationen der Dabrafenib-Metaboliten. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor. Da die hepatische Verstoffwechslung und die Sekretion über die Galle die Hauptwege der Elimination von Dabrafenib und seinen Metaboliten darstellen, sollte die Gabe von Dabrafenib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung keinen Einfluss auf die orale Clearance von Dabrafenib hat. Obwohl die Daten bei mäßiger Nierenfunktionsstörung begrenzt sind, so weisen sie doch auf keine klinisch relevante Auswirkung hin. Es liegen keine Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor.

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib. Ein Alter über 75 Jahre war ein signifikanter prädiktiver Faktor für Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib-Plasmakonzentrationen mit einer um 40 % höheren Exposition bei Personen im Alter von ≥ 75 Jahren im Verhältnis zu Personen im Alter von unter 75 Jahren.

Körpergewicht und Geschlecht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde ein Einfluss des Körpergewichts und des Geschlechts auf die orale Clearance von Dabrafenib gefunden; das Körpergewicht beeinflusste auch das Verteilungsvolumen und die Verteilungsclearance nach oraler Gabe. Diese pharmakokinetischen Unterschiede werden als nicht klinisch relevant eingestuft.

Ethnische Gruppen

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss der ethnischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib einschätzen zu können.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

(Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat der metabolisierenden Enzyme CYP2C8 und CYP3A4, während die aktiven Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib CYP3A4-Substrate sind. Arzneimittel, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 sind, können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration entsprechend erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten, wenn starke Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Gemfibrozil, Nefazodon, Clarithromycin, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Atazanavir) zusammen mit Dabrafenib gegeben werden. Die gemeinsame Gabe von Dabrafenib zusammen mit starken Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) sollte vermieden werden.

Die Gabe von 400 mg Ketoconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) einmal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 71 %igen Anstieg der Dabrafenib-AUC und einem 33 %igen Anstieg der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Die gemeinsame Gabe führte zu Anstiegen der AUC von Hydroxy- und Desmethyldabrafenib (Anstiege von 82 % beziehungsweise 68 %). Für Carboxydabrafenib wurde eine Verringerung der AUC um 16 % festgestellt.

Die Gabe von 600 mg Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) zweimal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 47 %igen Anstieg der Dabrafenib-AUC, aber nicht zu einer Veränderung der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Gemfibrozil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die systemische Exposition der Dabrafenib-Metaboliten (≤ 13 %).

Die Löslichkeit von Dabrafenib ist pH-abhängig mit einer verringerten Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Arzneimittel wie Protonenpumpeninhibitoren, die die Magensäuresekretion hemmen und damit den pH-Wert im Magen erhöhen, können die Löslichkeit von Dabrafenib verringern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Es wurde keine klinische Studie durchgeführt, um die Wirkung des pH-Werts auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib zu untersuchen. Wegen des theoretischen Risikos, dass den pH-Wert erhöhende Arzneimittel die orale Bioverfügbarkeit und Exposition von Dabrafenib verringern, sollten diese Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib vermieden werden.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein starker Enzyminduktor und erhöht die Synthese vieler Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Transport einiger Arzneimittel beeinflussen. Die Reduktion der Plasmakonzentrationen kann zum Verlust oder zu einer verringerten klinischen Wirkung dieser Arzneimittel führen. Es gibt auch ein Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten dieser Arzneimittel. Enzyme, die induziert werden können, umfassen CYP3A4 in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein Pgp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie MRP-2, BCRP und OATP1B1/B3.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren C_{\max} und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 61 % beziehungsweise um 74 % verringert (die Studie wurde mit einer Formulierung von Dabrafenib durchgeführt, deren Bioverfügbarkeit niedriger war als bei der derzeitigen Dabrafenib-Formulierung).

Die Gabe von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich mit Warfarin führte zu einer Verringerung der AUC von S- und R-Warfarin von 37 % beziehungsweise 33 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin. Die C_{\max} von S- und R-Warfarin stieg um 18 % beziehungsweise 19 % an.

Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechslung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol möglicherweise bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.

Die Zahl der von möglichen Wechselwirkungen betroffenen Arzneimittel wird als sehr hoch eingeschätzt, obwohl die Größenordnung der Wechselwirkungen variieren kann. Gruppen von möglicherweise betroffenen Arzneimitteln beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Antineoplastische Arzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulantien (z. B. Acenocoumarol, Warfarin)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Methylprednisolon)
- Antivirale Mittel gegen HIV (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Hormonelle Kontrazeptiva
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate können ansteigen, auch sollten die Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

In vitro ist Dabrafenib ein CYP3A4-Inhibitor basierend auf mechanistischen Überlegungen. Daher kann eine vorübergehende CYP3A4-Inhibition während der ersten Tage der Behandlung beobachtet werden.

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3, wobei eine klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Dabrafenib gemeinsam mit Substraten für OATP1B1 oder OATP1B3 wie beispielsweise Statinen gegeben wird.

Obwohl Dabrafenib und seine Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *in vitro* Inhibitoren der humanen Transportproteine für organische Anionen OAT1 und OAT3 sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen auf Basis der klinischen Exposition gering. Für Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib wurde ebenfalls gezeigt, dass sie mittelstarke Inhibitoren des humanen Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP)

sind; jedoch ist das Risiko für eine Arzneimittelwechselwirkung auf der Basis der klinischen Exposition gering.

Kombination mit Trametinib

Die gemeinsame wiederholte Gabe von 2 mg Trametinib einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu keinen klinisch bedeutsamen Änderungen der C_{\max} und AUC von Trametinib oder Dabrafenib mit Anstiegen der C_{\max} von Dabrafenib um 16 % beziehungsweise der AUC von Dabrafenib um 23 %. Auf Basis einer populationskinetischen Analyse ist eine geringfügige Abnahme der Bioverfügbarkeit von Trametinib, entsprechend einer Verringerung der AUC um 12 %, bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib, einem CYP3A4-Induktor, zu erwarten.

Bei Anwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe die Fachinformationen von Dabrafenib und Trametinib zu Arzneimittelwechselwirkungen.

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollten Patienten Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Weitere Anforderungen

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und bis 4 Monate nach der letzten Dosis von Trametinib bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode wie Barrieremethoden angewendet werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und ungünstige Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt. Dabrafenib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Sollte die Patientin unter der Behandlung mit Dabrafenib schwanger werden, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Zur Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib.

Stillzeit

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

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Dabrafenib, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Trametinib, vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden. Männliche Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermiogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden.

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

Dabrafenib hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib 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 Abgeschlagenheit und Augenproblemen diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Dabrafenib. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender Überwachung.

Präklinische Daten zur Sicherheit (Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Dabrafenib nicht durchgeführt. Dabrafenib war weder mutagen noch klastogen in Testsystemen *in vitro* in Bakterien und Säugerzellkulturen und *in vivo* an einem Mikrokern-Test an Nagern.

In kombinierten Studien zur weiblichen Fertilität, zur frühen embryonalen Entwicklung und zur embryo-fötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien

trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Entwicklung wie Embryoletalität und Ventrikelseptum-Defekte wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach ≥ 20 mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelettentwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

Es wurden keine Studien zur männlichen Fertilität mit Dabrafenib durchgeführt. Allerdings wurde in Studien mit wiederholter Gabe eine Degeneration/Depletion des Hodens bei Ratten und Hunden (ab dem 0,2-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) gesehen. Veränderungen am Hoden waren bei Ratten und Hunden auch nach einer 4-wöchigen Erholungsperiode immer noch vorhanden.

Kardiovaskuläre Effekte, wie Degeneration/Nekrose der Koronararterien und/oder Hämorrhagien, Hypertrophie/Hämorrhagie der kardialen atrioventrikulären Klappen und atriale fibrovaskuläre Proliferation wurden bei Hunden (ab dem 2-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) gesehen. Bei Mäusen wurden fokale arterielle/perivaskuläre Entzündungen in verschiedenen Geweben und bei Ratten eine erhöhte Inzidenz an hepatischer arterieller Degeneration und spontane Degeneration der Kardiomyozyten mit Entzündung (spontane Kardiomyopathie) beobachtet (ab dem 0,5-Fachen bei Ratten beziehungsweise dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition bei Mäusen). Hepatische Wirkungen, einschließlich hepatozellulärer Nekrose und Entzündung, wurden bei Mäusen beobachtet (ab dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition). Eine bronchoalveoläre Entzündung der Lungen wurde bei einigen Hunden ab 20 mg/kg/Tag (ab dem ≥ 9 -Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) beobachtet, die mit einer flachen und/oder schwerfälligen Atmung assoziiert war.

Reversible hämatologische Effekte wurden bei Hunden und Ratten nach Gabe von Dabrafenib beobachtet. In Studien bis zu 13 Wochen wurden verringerte Retikulozyten- und Erythrozytenzahlen bei Hunden und Ratten beobachtet (ab dem ≥ 10 -Fachen bzw. dem 1,4-Fachen der klinischen Exposition).

In Studien an juvenilen Ratten wurden Effekte auf das Wachstum (verkürzte Röhrenknochen), Nierentoxizitäten (tubuläre Ablagerungen, erhöhte Inzidenz von kortikalen Zysten und tubulärer Basophilie sowie reversible Anstiege der Harnstoff- und/oder Kreatinin-Konzentrationen), Toxizitäten am Hoden (Degeneration und tubuläre Dilatation) und vorzeitige Vaginalöffnung (ohne assoziierte Effekte auf die Ovariengewichte oder morphologische Veränderungen in den weiblichen Reproduktionsgeweben) beobachtet.

Dabrafenib war in einem „*Neutral-Red-Uptake*“ (NRU)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten *in vitro* phototoxisch.

Kombination mit Trametinib

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 Dabrafenib 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 Dabrafenib 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 3-27: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary of Risk Minimization Measures)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken von Dabrafenib		
Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Leitfaden für das Management in Prüfplänen, Produkt-Kennzeichnung • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	
Neue primäre Melanome	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Leitfaden für das Management in Prüfplänen, Produkt-Kennzeichnung • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine
Nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Beschreibung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage zur 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Überwachung	
Pyrexie (Fieber)	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung 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 Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Prärenale und intrinsische Niereninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Aufführung im Warnhinweis für Pyrexie in Fach- und Gebrauchsinformation • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Leitfaden für das Pyrexie-Management in Prüfplänen, Produkt-Kennzeichnung • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine
Überempfindlichkeit	• Kontraindikation in Fach- und	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Gebrauchsinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	
Pankreatitis	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine
Uveitis	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib 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
	leitet und überwacht werden <ul style="list-style-type: none"> • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	
Wichtige identifizierte Risiken nur im Zusammenhang mit der Dabrafenib+Trametinib-Kombinationstherapie		
Neutropenie	<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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken von Dabrafenib		
Nicht-spezifische kardiale Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Testikuläre Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib 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
Anwendung bei älteren Patienten <i>(≥65 Jahre)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
„Off-label Use“ <i>bei resezierbarem/reseziertem Melanom (adjuvante Therapie); bei nicht-Melanom-Tumoren, die eine BRAF-V600-Mutation aufweisen; bei Anwendung in Kombination mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln, oder bei Verwendung nicht validierter Tests</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Auswirkungen bei Kindern und Jugendlichen	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Potenzial für QT-Verlängerung	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation • Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt • Informationen für Patienten in 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	der Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	
Entwicklungstoxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation • Zusätzliche Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Photosensibilisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib 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	
Wichtige potenzielle Risiken nur im Zusammenhang mit der Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie		
Lungenembolie, tiefe Venenthrombose	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Fehlende Informationen zu Dabrafenib		
Anwendung bei Patienten mit verringerter kardialer Funktion oder symptomatischer Herzinsuffizienz der -Klassen II, III, or IV (<i>NYHA functional classification system</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen 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 Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden	
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Nicht-kaukasische Population	<ul style="list-style-type: none"> • Erklärung in der Fachinformation, dass nicht genügend Daten vorliegen, um einen potentiellen Effekt ethnischer Gruppen auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib bewerten zu können • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Schwangerschaft und Risiken beim Stillen	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib 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	
Anwendung bei Patienten mit ECOG-Status 2-4	<ul style="list-style-type: none"> •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Seltene Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Laufende Evaluierung unerwünschter Wirkungen bei Patienten •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine
Anwendung bei Patienten mit QTc-Ausgangswert ≥ 480 ms; Vorgeschichte eines akuten Koronarsyndroms (einschl. instabiler Angina), koronarer Angioplastie, Stents oder Herzrhythmusstörungen (außer Sinusarrhythmie) innerhalb der letzten 24 Wochen; und anomale Herzklappenmorphologie (mäßig anomal oder schlechter)	<ul style="list-style-type: none"> •Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage zu Herzproblemen •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden 	Keine

Der Risk Management Plan 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 Dabrafenib und den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Dabrafenib entnommen (1, 2).

3.4.2

Entsprechend Anhang IIb der Kommissionsentscheidung für Dabrafenib (2).

3.4.3

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

3.4.4

Die dargelegten Informationen wurden dem aktualisierten Risk-Management-Plan zu Dabrafenib 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 Tafinlar. 2015.
- (2) Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission über die Änderung der mit dem Beschluss C(2013)5604 (final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Tafinlar - Dabrafenib" mit Anhängen I bis III. 2015 Aug 25.
- (3) Europäische Union. Risk Management Plan für Tafinlar. 2015 Aug 25.