

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	15
Tabelle 1-9 Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B
BSC	Best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit
IRC	Independent review committee
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
NE	Nicht erreicht
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
RPED	Ablösung des Netzhautpigmentepithels
RVO	Netzhautvenenverschluss
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Patrick Stengel
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg
Telefon:	0911/27313210
Fax:	0 911/27317210
E-Mail:	patrick.stengel@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Zulassung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist für die Therapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer; NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation erweitert worden.

Die BRAF-Mutation ist bei 1–2% aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) zu finden und am häufigsten in Codon 600 lokalisiert. Die BRAF-V600-Mutation führt zur Überaktivierung des MAPK-Signalwegs, zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum.

Dabrafenib ist ein selektiver, reversibler Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600. Während Dabrafenib die BRAF-Kinase selbst inhibiert, greift Trametinib an deren Substrat, den Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen (MEK1 und MEK2), an. Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Kinasen MEK1 und MEK2 sowie deren Kinaseaktivität. Beide Substanzen hemmen den MAPK-Signalweg und somit das Tumorwachstum. Die Kombination beider Wirkstoffe verstärkt die Inhibition des Signalwegs und verbessert die antiproliferative Wirkung.

Der Wirkmechanismus der Dabrafenib-Trametinib-Kombination unterscheidet sich von dem aller anderen für das NSCLC zugelassenen Medikamente. Während die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie direkt, zielgerichtet und selektiv auf BRAF-V600-mutierte Tumorzellen wirkt, greifen diese entweder unspezifisch alle proliferierenden Zellen an (Chemotherapeutika) oder vermitteln ihre Wirkung indirekt über die Hemmung der Tumorangiogenese (Nintedanib, Ramucirumab) bzw. die gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion (Nivolumab, Pembrolizumab).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.	29. März 2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	26. August 2013 ¹

¹ Am 25. August 2015 erfolgte die Zulassungserweiterung für die Kombinationstherapie mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation	<p><u>Patienten ohne Vorbehandlung</u> <u>Patienten mit ECOG PS 0, 1 oder 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des Zulassungsstatus) oder • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum* oder • Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in Nanopartikel-Formulierung (nab-Paclitaxel) <p><u>Patienten mit ECOG PS 2:</u> Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.</p> <p><u>Patienten mit Vorbehandlung</u> Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel, Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab. <p>Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist[†]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombinationstherapie; vgl. Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie

† Dies können gemäß der Festlegung des G-BA insbesondere Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand sein (ECOG PS von 4,3 oder ggf. 2).

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; BSC = best supportive care; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss, NSCLC = Non-small cell lung cancer.

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

Ein Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV fand am 02.03.2017 statt (Beratungsanforderung 2016-B-204). Entsprechend der Festlegung des G-BA wird für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung, die einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ECOG PS 0, 1 oder 2) aufweisen, eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen. Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG PS 2 kommt alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Frage. Für vorbehandelte Patienten mit gutem Allgemeinzustand kommt Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab in Betracht. Für Patienten mit einem ECOG PS von 4, 3 oder ggf. 2, wird gemäß der Festlegung des G-BA best supportive care (BSC) als ZVT herangezogen. Da sich der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber BSC implizit aus dem Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie ergibt, wird der Nachweis des Zusatznutzens lediglich für Patienten, die für eine solche Therapie in Betracht kommen, geführt. So ist weder anzunehmen, dass die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeigt, noch ist davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist als bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, bei deren Behandlung die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel bereits in Studien mehrfach belegt wurde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Da keine direkt vergleichenden Studien zu Dabrafenib + Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten, wurden die Ergebnisse der relevanten Zulassungsstudie BRF113928 im Rahmen eines historischen Vergleichs Erkenntnissen zur ZVT aus drei retrospektiven Patientendaten-Analysen gegenübergestellt².

Die BRF113928 Studie untersuchte 36 nicht-vorbehandelte und 57 vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation unter Dabrafenib + Trametinib. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen (Tabelle 1-9):

Gesamtüberleben

Unter Dabrafenib-Trametinib-Therapie war das mediane Gesamtüberleben (OS) für nicht-vorbehandelte Patienten um mindestens 13,8 Monate länger als unter ZVT [24,6 Monate vs. 10,8 Monate (Cardarella et al. 2013) bzw. 10,5 Monate (NGM Köln)]. Die 6- und 12-Monats-

² Die Ergebnisse zur Chemotherapie wurden den folgenden Quellen entnommen:

- Cardarella et al. 2013: Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC: ORR, PFS (n=7) und OS (n=12) unter platinbasierter Erstlinienchemotherapie,
- Ding et al. 2017: 28 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC (ORR, PFS und OS unter platinbasierter Erstlinienchemotherapie sowie PFS für die Subgruppe mit BRAF-V600E-Mutation (n=24). Das OS wurde abweichend vom OS in der BRF113928 Studie berechnet und kann daher nicht direkt gegenübergestellt werden.
- Register-Daten des NGM Köln 2017: 26 nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation: ORR, PFS und OS unter platinbasierter Chemotherapie + Drittgenerationszytostatikum sowie 5 vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation: ORR, PFS und OS unter Therapie mit Docetaxel (\pm Nintedanib), Pemetrexed oder Nivolumab. Das OS für nicht-vorbehandelte Patienten wurde nur für Patienten ohne BRAF- oder MEK-Inhibitor im weiteren Therapieverlauf berechnet (n=22).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlebensraten lagen bei 91% und 70% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 78% und 44% unter ZVT (NGM Köln).

Für vorbehandelte Patienten war das mediane OS unter der Dabrafenib + Trametinib 12,9 Monaten länger als unter ZVT (18,2 Monate vs. 5,3 Monate [NGM Köln]). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 66% und 81% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 25% und 0% unter ZVT (NGM Köln).

Progressionsfreies Überleben

Für nicht-vorbehandelte Patienten konnte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der BRF113928 Studie noch nicht ermittelt werden. Jedoch liegt das 1. Quartil für das mediane PFS bereits bei 5,5 Monaten und damit über dem Median für die ZVT. Das mediane PFS für nicht-vorbehandelte Patienten unter ZVT lag bei 4,1 Monaten (Cardarella et al. 2013) bis 5,2 Monaten (Ding et al. 2017). Daher ergibt sich eine Verbesserung des PFS unter Dabrafenib + Trametinib. Die 6-Monats-Rate für PFS lag bei 69% in der BRF113928 Studie vs. 41% unter ZVT (NGM Köln).

Für vorbehandelte Patienten war das mediane PFS unter Dabrafenib-Trametinib-Therapie um 3,1 Monate länger als unter ZVT (8,6 Monate vs. 5,5 Monate). Die 6- und 12-Monats-Raten für PFS lagen bei 56% und 41% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 27% und 0% unter ZVT (NGM Köln).

Tumoransprechen

Es zeigte sich eine Verbesserung der Gesamtansprechrates (ORR) unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie vs. ZVT für nicht vorbehandelte Patienten (61,1% vs. 28,5% bis 38,5%). Vorbehandelte Patienten zeigten ein ORR von 63,2% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 0% unter ZVT³.

Verträglichkeit

Es konnten keine Daten zur Verträglichkeit der ZVT bei Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-mutiertem NSCLC identifiziert werden. Daher wurde exemplarisch die Verträglichkeit der in der Versorgungsrealität am häufigsten verabreichten Chemotherapeutika (Pemetrexed und Paclitaxel) der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenübergestellt. Zusätzlich wurden die unerwünschten Ereignisse unter Chemotherapie in

³ Es lagen nur für zwei Patienten unter Chemotherapie Angaben zum Ansprechen auf Therapie vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den Studien PROFILE 1014 und 1007 vergleichend dargestellt. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter der Therapie mit Dabrafenib + Trametinib war trotz der deutlich längeren Expositionsdauer nicht auffallend erhöht. Viele Ereignisse traten sogar seltener unter Dabrafenib + Trametinib auf. Lediglich die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) war unter Chemotherapie niedriger als unter Dabrafenib + Trametinib, wobei hier die umfassendere SUE-Definition in der BRF113928 Studie berücksichtigt werden muss⁴. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Therapie.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

⁴ In der BRF113928 Studie wurden zusätzlich zu den üblichen SUE weitere protokoll-spezifische SUE definiert:

- Plattenepithelkarzinome der Haut
- weitere neue primäre Malignome (außer Basalzellkarzinome)
- Pyrexie im Kombination mit Niereninsuffizienz, Dehydratation, schwerem Schüttelfrost oder niedrigem Blutdruck
- Netzhautvenenverschluss oder Ablösung des Netzhautpigmentepithels
- Abbruch der Therapie wegen der Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction, QT-Verlängerung oder Veränderungen der Leberwerte.

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf einem historischen Vergleich zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der ZVT. Es gingen vier Studien ein: die Zulassungsstudie BR113928, sowie drei retrospektive Patientendaten-Analysen. Die Studienqualität und die Validität der Endpunkte lassen mit vergleichsweise hoher Aussagesicherheit Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib zu. Insgesamt begründet sich dieser gegenüber der ZVT im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität, Mortalität und Verträglichkeit⁵ auf Grundlage der erbrachten Nachweise dabei wie folgt (Tabelle 1-9):

Mortalität

Der bedeutsamste Effekt der Dabrafenib-Trametinib-Therapie für die Patienten ist die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie. Unabhängig von der Therapielinie zeigte sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um über ein Jahr, was einer Verdopplung der bisher unter Chemotherapie erreichten Überlebenszeit für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC entspricht (24,6 Monaten vs. 10,5–10,8 Monate für nicht-vorbehandelte Patienten sowie 18,2 Monaten vs. 5,3 Monate für vorbehandelte Patienten).

Das mediane Gesamtüberleben unter der Dabrafenib + Trametinib liegt deutlich über den in der Literatur berichteten Überlebenszeiten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (unabhängig von der Diagnostik einer BRAF-Mutation), die unter Chemotherapie bei maximal einem Jahr liegen (8–12 Monate unter Erstlinientherapie und 5,5–10,3 Monate unter Zweitlinientherapie). Auch unter den neueren Medikamenten werden bei Patienten ohne therapeutisch adressierbare Treibermutation keine deutlich höheren Überlebenszeiten erreicht. Belastbare Hinweise auf eine bessere Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC gibt es nicht.

Es ist davon auszugehen, dass die deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit unter Dabrafenib + Trametinib um über ein Jahr aufgrund der Stärke des Effekts und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden kann. In der vorliegenden Bewertung erscheint die statistische Quantifizierung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien

⁵ Zur Nutzenkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aufgrund der Unterschiede in den Studientypen als nicht adäquat. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und unter Berücksichtigung des eindeutig positiven Effekts auf die Überlebenszeit ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Mortalität“ ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, „weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“ (AM-NutzenV §5 Absatz 7).

Morbidität

Es zeigte sich unabhängig von der Therapielinie ein verlängertes PFS unter Dabrafenib + Trametinib vs. ZVT. Für nicht-vorbehandelte Patienten lag das 1. Quartil für PFS bei 5,5 Monaten vs. einem medianen PFS von 4,1–5,2 Monaten unter ZVT. Für vorbehandelte Patienten zeigte sich eine Verlängerung des medianen PFS um 3,1 Monate. Die Verzögerung der Progression zeigen auch die entsprechenden 6-Monats-PFS-Raten für Patienten ohne Vorbehandlung (69% vs. 41%) sowie das 6- und 12-Monats-PFS für vorbehandelte Patienten (56% und 41% vs. 27% und 0%).

Die Verzögerung der Progression ist von hoher Patientenrelevanz, da die Patienten nicht nur durch eine Verbesserung der Symptome, sondern auch eine längerfristige Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation wahrnehmen.

Ebenso war, unabhängig von der Therapielinie, die Tumoransprechrates unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombination deutlich höher als unter Chemotherapie (ORR: 61,1% vs. 28,6–28,5% der nicht-vorbehandelten Patienten und 63,2% vs. 0% der vorbehandelten Patienten).

Es ist davon auszugehen, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie die Verbesserung des Tumoransprechens unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie aufgrund der Stärke der Effekte und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden können. In der vorliegenden Bewertung erscheint die statistische Quantifizierung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien aufgrund der Unterschiede in den Studientypen als nicht adäquat. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und unter Berücksichtigung des eindeutig positiven Effekts auf die progressionsfreie Überlebenszeit und die Remissionsrate ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, „weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“ (AM-NutzenV §5 Absatz 7).

Verträglichkeit

Die Durchführung eines historischen Vergleichs zum Endpunkt Verträglichkeit war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Therapie. Der Zusatznutzen wird somit nicht durch negative Effekte relativiert, eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist deshalb nicht gerechtfertigt.

Fazit

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte der Dabrafenib-Trametinib-Therapie. Somit ergibt sich für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ein therapeutisch bedeutender, aus methodischen Gründen jedoch nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der ZVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9 Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
<u>Gesamtüberleben</u>	Median – Monate; 95%-KI	Median – Monate; 95%-KI	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Nicht-vorbehandelte Patienten	24,6 [11,7; NE]	10,8 [-] ^a 10,5 [6,0; 17,8] ^b 14,7 ^c [-] ^z	
Vorbehandelte Patienten	18,2 [14,3; NE]	5,3 [1,9; 11,2] ^b	
Morbidität			
<u>Progressionsfreies Überleben</u> [†]	Median – Monate; 95%-KI	Median – Monate; 95%-KI	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Nicht-vorbehandelte Patienten	NE	4,1 [2,2; 13,9] ^a 5,1 [3,0; 9,7] ^b 5,2 ^c [-]	
Vorbehandelte Patienten	8,6 [5,2; 16,8]	5,5 [0,6; 6,5] ^b	
<u>Tumoransprechen</u> [†]			Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>Gesamtansprechrare</u>			
Nicht-vorbehandelte Patienten	61,1%	28,6% ^a 38,5% ^b 28,6 ^c	
Vorbehandelte Patienten	63,2%	0 ^b	
<u>Krankheitskontrollrate</u>			
Nicht-vorbehandelte Patienten	72,2%	71,4% ^a 50,0% ^b	
Vorbehandelte Patienten	70,2%	20,0 ^b	
Lebensqualität			
Keine Daten verfügbar	-	-	-
Verträglichkeit*			
<u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</u>			Zusatznutzen, Ausmaß: größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<u>Unerwünschte Ereignisse Grad 3/4</u>			
Nicht-vorbehandelte Patienten	56%	51%	
Vorbehandelte Patienten	61%	48%	
<u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u>			
Nicht-vorbehandelte Patienten	58%	28%	
Vorbehandelte Patienten	56%	25%	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</u>			
Nicht-vorbehandelte Patienten	19%	14%	
Vorbehandelte Patienten	21%	20%	
<u>Unerwünschte Ereignisse</u>			
<u>Hämatologische Toxizität</u>	Gesamt (Grad 3/4)	Gesamt (Grad 3/4)	
Anämie	11% (3%)	67% (10%) ^e 81% (19%) ^d	
Granulozytopenie	-	71% (35%) ^d	
Leukozytopenie	3% (0%)	84% (23%) ^d	
Neutropenie	3% (3%)	71% (45%) ^e	
Thrombozytopenie	-	11% (1%) ^e 55% (<1%) ^d	
Febrile Neutropenie	-	3% (3%) ^d	
<u>Nicht-hämatologische Toxizität</u>			
Anorexie	-	58% (3%) ^d	
Arthralgie/Myalgie	22% (0%)	46% (5%) ^e	
Asthenie	11% (3%)	68% (15%) ^e	
Diarrhoe	36% (3%)	42% (10%) ^d	
Erbrechen	31% (8%)	58% (3%) ^d	
Erhöhte Tränensekretion	-	35% (0%) ^d	
Fatigue	31% (0%)	90% (26%) ^d	
Hautrötung	19% (3%)	29% (0%) ^d	
Infektionen	3% (0%)	26% (4%) ^e	
Motorische Neuropathie	-	6% (6%) ^d	
Nierentoxizität	3% (0%)	18% (<1%) ^e	
Ototoxizität	3% (0%)	4% (0%) ^e	
Ödeme	33% (0%)	42% (0%) ^d	
Periphere Neuropathie	3% (0%)	54% (4%) ^e	
Sensorische Neuropathie	3% (0%)	23% (0%) ^d	
Stomatitis	-	42% (3%) ^d	
Überempfindlichkeit	-	7% (<1%) ^e	
Übelkeit	53% (0%)	81% (3%) ^d	
Übelkeit / Erbrechen	-	67% (12%) ^e	
<p>† für die BRF113928 Studie werden die Ergebnisse der Evaluation durch das unabhängige Expertenkomitee (IRC) dargestellt</p> <p>‡ Die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben in der Studie Ding et al. 2017 weicht von der Operationalisierung des Endpunktes in den übrigen Studien ab (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1).</p> <p>* Die Durchführung eines historischen Vergleichs zum Endpunkt Verträglichkeit war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Daher erfolgte exemplarisch eine Gegenüberstellung mit den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unter Chemotherapie aus den PROFILE 1014 (nicht-vorbehandelte Patienten) und 1007 (vorbehandelte Patienten) Studien</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>sowie mit den publizierten unerwünschten Ereignissen unter Paclitaxel oder Pemetrexed jeweils in Kombination mit Platin (nicht-vorbehandelte Patienten). Die mediane Behandlungsdauer für Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Spanne: 8,2 Monate bis 10,2 Monate) war in allen Studien deutlich länger als unter Chemotherapie (Spanne: 3,3 Monate bis 4,5 Monate). Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination ableiten.</p> <p>Zudem ergibt sich eine potentielle Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie durch die erweiterte Definition der SUE in der BRF113928 Studie. Zusätzliche protokoll-spezifischen SUE umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plattenepithelkarzinome der Haut • weitere neue primäre Malignome (außer Basalzellkarzinome) • Pyrexie im Kombination mit Niereninsuffizienz, Dehydration, schwerem Schüttelfrost oder niedrigem Blutdruck • Netzhautvenenverschluss oder Ablösung des Netzhautpigmentepithels • Abbruch der Therapie wegen der Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction, QT-Verlängerung oder Veränderungen der Leberwerte <p>Abkürzungen: IRC = independent review committee; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; NSCLC = non-small cell lung cancer, SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p> <p>^a Cardarella et al. 2013 ^b NGM Köln 2017 ^c Ding et al. 2017 ^d Shepherd et al. 2001 ^e Gatzemeier et al. 2000</p>			

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

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

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

Das Lungenkarzinom ist ein vom respiratorischen Epithel ausgehender maligner Tumor der Lunge, dessen Prognose außerordentlich schlecht ist. Die Überlebenschancen sinkt mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Über 30% der Patienten versterben noch im Jahr der Diagnose. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumor liegt das mediane Gesamtüberleben unter Standardchemotherapie bei nur 8–12 Monaten. Unabhängig von der Therapielinie werden für diese Patienten (ohne adressierbare Treiber Mutationen) auch unter neueren Therapien nur Überlebenszeiten von etwa einem Jahr erreicht.

Bei ca. 85% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um ein NSCLC und bei 1–2% aller NSCLC ist die BRAF-Mutation zu finden, wobei sie am häufigsten in Codon 600 lokalisiert ist (BRAF-V600-Mutation). Die BRAF-V600-Mutation wird bei 50–60% der BRAF-mutierten NSCLC gefunden. Darunter ist der Austausch von Valin und Glutamat an Codon 600 (BRAF-V600E-Mutation) mit etwa 90% am häufigsten.

Durch die BRAF-Mutation wird die Kinasefunktion des Proteins konstitutiv aktiviert, was zur unkontrollierten Zellproliferation und zum Tumorwachstum führt. Dabrafenib und Trametinib sind selektive Kinase-Inhibitoren, die gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegenwirken und so effizient Proliferation und Überleben von Tumorzellen mit onkogenen BRAF-Mutationen hemmen.

Dabrafenib + Trametinib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation (Zielpopulation). Analog zur Definition des G-BA im Beratungsgespräch wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit einem fortgeschrittenen NSCLC im Stadium IIIB oder IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Therapie.

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

Trotz der Fortschritte der letzten Jahre ist die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC noch immer sehr schlecht. Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation zeigt sich deutlich gegenüber NSCLC-Patienten mit anderen aktivierenden Treiber-Mutationen.

Patienten mit EGFR- und ALK-positiven Tumoren profitieren bereits von zielgerichteten Therapien mit hohen Remissionsraten und einer deutlichen Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf über 30 Monate. Für Patienten mit BRAF-positivem NSCLC waren bislang noch keine spezifischen Therapien verfügbar. Für diese Patienten besteht ein besonders hoher Therapiebedarf, da die Wirksamkeit der nicht-zielgerichteten Therapien beim fortgeschrittenen NSCLC nicht überzeugend ist. Unter Erstlinientherapie werden mediane Überlebenszeiten zwischen 8–12 Monaten angegeben. In der zweiten Linie werden unter Chemotherapie 6–10 Monate und unter den neueren Therapien mediane Überlebenszeiten von etwa einem Jahr berichtet. Belastbare Hinweise auf eine bessere Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC gibt es nicht.

Mit Dabrafenib + Trametinib ist nun für Patienten mit BRAF-V600-positivem fortgeschrittenen NSCLC eine zielgerichtete Therapie verfügbar, deren Wirksamkeit nicht-zielgerichteten Therapien bei einer guten Verträglichkeit deutlich überlegen ist. Die Dabrafenib-Trametinib-Therapie wird entscheidend dazu beitragen, den Therapiebedarf bei der Behandlung dieser schweren Erkrankung zu decken. Internationale Leitlinien empfehlen bereits die BRAF-Testung, damit die betroffenen Patienten von einer zielgerichteten Therapie profitieren können.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation	223–468
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung	Nicht quantifizierbar	128–259
		Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung	Nicht quantifizierbar	95–209
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation	143.162,57 €- 143.184,95 €	31.925.252,37 €- 67.010.555,04 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
31.925.252,37 €- 67.010.555,04 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung	143.162,57 € 143.184,95 €	18.324.808,53 €- 37.084.901,19 €
		Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung	143.162,57 € 143.184,95 €	13.600.443,83 €- 29.925.653,85 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
31.925.252,37 €- 67.010.555,04 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation	Dabrafenib + Trametinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung	143.162,57 €- 143.184,95 €	18.324.808,53 €- 37.084.901,19 €
		Dabrafenib + Trametinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung	143.162,57 €- 143.184,95 €	13.600.443,83 €- 29.925.653,85 €
		Cisplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	80.265,11 €- 81.332,72 €	10.273.934,08 €- 21.065.174,48 €
		Cisplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	32.259,23 €- 33.220,99 €	4.129.181,44 €- 8.604.236,41 €
		Cisplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	21.863,22 €- 23.292,82 €	2.798.492,16 €- 6.032.840,38 €
		Cisplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	16.344,85 €- 18.513,27 €	2.092.140,80 €- 4.794.936,93 €
		Cisplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit	29.359,03 €- 30.320,79 €	3.757.955,84 €- 7.853.084,61 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			ECOG PS 0-2		
		Carboplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	82.316,90 € - 83.384,51 €	10.536.563,20 € - 21.596.588,09 €
		Carboplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	34.311,02 € - 35.272,78 €	4.391.810,56 € - 9.135.650,02 €
		Carboplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	23.915,01 € - 24.876,77 €	3.061.121,28 € - 6.443.083,43 €
		Carboplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	18.139,43 € - 20.307,85 €	2.321.847,04 € - 5.259.733,15 €
		Carboplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	31.153,61 € - 32.115,37 €	3.987.662,08 € - 8.317.880,83 €
		Carboplatin + nab-Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	54.378,69 € - 55.930,23 €	6.960.472,32 € - 14.485.929,57 €
		Gemcitabin Monotherapie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne	14.604,49 € - 15.085,37 €	1.869.374,72 € - 3.907.110,83 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Vorbehandlung mit ECOG PS 2		
		Vinorelbin Monotherapie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung mit ECOG PS 2	13.553,44 €- 15.879,80 €	1.734.840,32 €- 4.112.868,20 €
		Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	73.371,73 €- 73.958,46 €	6.970.314,35 € 15.457.318,14 €
		Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	25.976,66 €- 26.457,54 €	2.467.782,70 €- 5.529.625,86 €
		Nivolumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung mit ECOG PS 0-2	89.320,56 €- 89.801,44 €	8.485.453,20 €- 18.768.500,96 €
		BSC	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung mit ECOG PS > 2	82.125,00 €	10.512.000,00 €- 21.270.375,00 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden zur besseren Vergleichbarkeit jeweils für die gesamte Patientengruppe (siehe Tabelle 1-11) angegeben.</p> <p>Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; BSC = best supportive care; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NSCLC = non-small cell lung cancer</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind detailliert in der Fach- und Gebrauchsinformation und im Risk-Management-Plan beschrieben.

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

Qualifikation des 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: Keine besonderen Anforderungen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer: Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

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 für Pyrexie, Uveitis, nicht kutane maligne Erkrankungen mit RAS Mutation, Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/ Pneumonitis beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

- Kutanes Plattenepithelkarzinom
- Neue primäre Melanome
- Nicht kutane maligne Erkrankungen
- Blutungen
- Sehstörungen
- Pyrexie
- Verringerung der LVEF/ linksventrikuläre Dysfunktion
- Nierenversagen
- Hepatische Ereignisse
- Bluthochdruck
- ILK/ Pneumonitis
- Hautausschlag
- Rhabdomyolyse
- Pankreatitis
- Tiefe Venenthrombose/ Lungenembolie

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Arzneimittel, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 sind, können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration erhöhen bzw. erniedrigen.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Enzyme, die induziert werden können, umfassen CYP3A in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein P-gp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie z. B. MRP-2, BCRP und OATP1B1/B3. Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor von OATP1B1 und OATP1B3, eine klinische Relevanz kann nicht ausgeschlossen werden.

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollten Patienten Dabrafenib in Kombination mit Trametinib mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.

Weitere Anforderungen

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 eine Barrieremethode angewendet werden.