

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: 21.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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).....	14
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Placebo .....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

**No table of figures entries found.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
n. e.	Nicht erreicht
PT	Preferred Terms
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RPED	Retinal pigment epithelium detachment
RR	Risk Ratio
RVO	Retinal vein occlusion
VAS	Visuelle Analogskala

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

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

<b>Name:</b>	Dr. Sabine Fuchs
<b>Position:</b>	Market Access Manager Oncology
<b>Adresse:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg
<b>Telefon:</b>	0911/27313721
<b>Fax:</b>	0911/27317721
<b>E-Mail:</b>	sabine-2.fuchs@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dabrafenib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tafinlar®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE23</b>

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

Dabrafenib ist ein selektiver Inhibitor der Kinase BRAF. Als zentrale Komponente des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs nimmt diese eine Schlüsselfunktion bei der Kontrolle von Proliferation und Apoptose ein. Bei ca. 45% der Melanome wird der Signalweg durch eine Mutation von BRAF aktiviert, was zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum führt. Durch die selektive Inhibition der BRAF-Kinase wirkt Dabrafenib gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegen und hemmt so effizient Proliferation und Überleben der Tumorzellen.

Durch den kombinierten Einsatz der Dabrafenib-Therapie mit Trametinib, einem selektiven Inhibitor der Kinasen MEK1 und MEK2 kann die Blockade des Signalwegs verstärkt werden.

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms sind derzeit zwei weitere systemische Therapien zugelassen: Nivolumab aktiviert über die PD („Programmed Death“) 1-Rezeptor-Blockade die antitumorale Immunantwort. Interferon alpha 2b wirkt unspezifisch über einen antiproliferativen Effekt und eine Differenzierungsinduktion.

Eine spezifische zielgerichtete adjuvante Therapie für das BRAF-positive Melanom existierte bislang nicht. Der Wirkmechanismus entspricht dem im metastasierten Setting, die Dauer der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gabe wird allerdings auf 12 Monate begrenzt. Der Wirkmechanismus von Dabrafenib + Trametinib unterscheidet sich von dem aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Medikamente.

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	27. August 2018	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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.	26. August 2013 (Monotherapie) 25. August 2015 (Kombinationstherapie)
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

#### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Beobachtendes Abwarten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV fand am 15. Dezember 2016 statt (Beratungsanforderung 2016-B-130). Dabei wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bestimmt. Das „beobachtende Abwarten“ als Vergleichstherapie in einer randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Studie wurde in der für diese Nutzenbewertung relevanten COMBI-AD-Studie durch die zweifach tägliche Gabe von Placebo adäquat umgesetzt. Damit folgt Novartis im vorliegenden Dossier der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) COMBI-AD zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (adäquat abgebildet durch den Placebo-Arm) bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Die Therapiedauer war auf 12 Monate begrenzt. Auf Basis des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 und eines zusätzlichen, von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA angeforderten Datenschnittes vom 30. April 2018 lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 1-9):

**Gesamtüberleben:** Bis zum geplanten Datenschnitt verbesserte sich die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Dabrafenib + Trametinib auf 86% (95%-KI [82 – 89]) gegenüber 77% im Placebo-Arm (95%-KI [72 – 81]). Damit konnte die Mortalität unter Dabrafenib + Trametinib um 43% gegenüber Placebo zum Niveau  $p = 0,05$  signifikant reduziert werden (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79];  $p = 0,0006$ ). Der Median des Gesamtüberlebens war noch nicht erreicht. Da die O’Brien-Fleming-Grenze von  $p = 0,000019$  (für zweiseitiges Testen) für eine vorzeitige Beendigung nicht überschritten wurde, läuft die Studie weiter.

**Rezidivfreies Überleben:** Zum Datenschnitt vom 30. Juni 2017 reduzierte Dabrafenib + Trametinib das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko signifikant um 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58];  $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$ ), wobei 166 Patienten (38%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 248 Patienten (57%) im Placebo-Arm von mindestens einem der Ereignisse zu diesem primären Endpunkt betroffen waren. Der Median des rezidivfreien Überlebens war zu diesem Zeitpunkt im Dabrafenib + Trametinib-Arm noch nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 16,6 Monaten (95%-KI [12,7 – 22,1]). Der Datenschnitt vom 30. April 2018 bestätigte diese Ergebnisse nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (HR: 0,49; 95%-KI [0,40 – 0,59].)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das **fernmetastasenfreie Überleben** wurde durch Dabrafenib + Trametinib um 49% gegenüber Placebo reduziert (HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65];  $p < 0,001$ ). Der zusätzliche Datenschnitt vom 30. April 2018 bestätigte dies (HR 0,53; 95%-KI [0,42 – 0,67]).

Hinsichtlich **Rezidivfreiheit** konnte mit Dabrafenib + Trametinib eine relative Risikoreduktion um 53% erreicht werden (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,57];  $p < 0,001$ ) bei einer absoluten Reduktion der **Rezidivrate** um -20% gegenüber Placebo (37,9%; 95%-KI [33,4 – 42,4] vs. 57,4%; 95%-KI [52,7; 62,1];  $p < 0,0001$ ).

Bezüglich **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten sich bei den Zeiten bis zur Verschlechterung der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D um 7 bzw. 10 Punkte keine signifikanten Unterschiede zwischen Dabrafenib + Trametinib und Placebo (HR jeweils 1,02;  $p = 0,8720$  bzw.  $p = 0,8921$ ).

**Unerwünschte Ereignisse** führten bei 26% der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 3% der Patienten im Placebo-Arm zum Abbruch der Studienmedikation (Zeit bis zum ersten Ereignis: HR: 9,90 [5,46 – 17,94],  $p < 0,0001$ ). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) wurden bei 41% der mit Dabrafenib + Trametinib und 14% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (Zeit bis zum ersten Ereignis: HR: 3,44 [2,57 – 4,60],  $p < 0,0001$ ). Von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren 36% der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 10% der Patienten im Placebo-Arm betroffen (Zeit bis zum ersten Ereignis: HR: 4,01 [2,87 – 5,60],  $p < 0,0001$ ). Bei den genannten Verträglichkeitsendpunkten waren Unterschiede zwischen Dabrafenib + Trametinib und Placebo vor allem durch Fieber bedingt.

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	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 zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der RCT COMBI-AD. Aufgrund der hohen Evidenzstufe Ib, der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ begründet sich wie folgt (Tabelle 1-9):

### Mortalität

In der Nutzenkategorie „Mortalität“ ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib aus der gegenüber Placebo zum Niveau  $p = 0,05$  signifikanten relativen Risikoreduktion um 43%.

Unter Dabrafenib + Trametinib wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bislang nicht erreichte erhebliche Verbesserung des Überlebens erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen in der Dimension „Mortalität“ als **erheblich** einzustufen.

### Morbidität

Dabrafenib + Trametinib führte beim geplanten Datenschnitt zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens um 53%. Der Datenschnitt vom 30. April 2018 bestätigte dies (HR 0,49).

Das Risiko für Fernmetastasen oder ein Todesereignis wurde durch Dabrafenib + Trametinib nahezu halbiert (Datenschnitt vom 30. Juni 2017: HR 0,51; Datenschnitt vom 30. April 2018: HR 0,53).

Die Rezidivrate war unter Dabrafenib + Trametinib signifikant gegenüber dem Placebo-Arm reduziert (37,9% vs. 57,4%;  $p < 0,0001$ ). Die Behandlung von nur fünf Patienten mit einer adjuvanten Therapie mit Dabrafenib + Trametinib führt zur Vermeidung eines Rezidivs (Risikodifferenz: -20%; Number needed to treat; NNT = 5).

Die Vermeidung des Rezidivs bzw. die Aufrechterhaltung der Rezidivfreiheit ist von herausragender Bedeutung für den Patienten. Die Nachricht, dass sich die bösartige Erkrankung erneut ausbreitet, ist ein maximal einschneidendes Ereignis und bedeutet ein Versagen des primären Therapieansatzes<sup>1</sup>. Der weitere Verlauf der fortschreitenden Tumorerkrankung ist i. d. R. mit schwerwiegenden Symptomen, Folgekomplikationen und einer drastisch verringerten Lebenserwartung verbunden, sofern keine erneute komplette Resektion gelingt.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung des Ausmaßes der beobachteten Effekte ergibt sich in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **erheblicher Zusatznutzen** der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zum EQ-5D-Fragebogen ergaben keine Hinweise, dass die adjuvante Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo zu klinisch relevanten Einschränkungen der Lebensqualität führte. Bei den Zeiten bis zur Verschlechterung der EQ-5D-VAS um 7 bzw. 10 Punkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Dabrafenib + Trametinib und

---

<sup>1</sup> Bei der Nutzenbewertung von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko wurde das Auftreten eines Rezidivs seitens des G-BA als patientenrelevant eingestuft: „Rezidive sind daher als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant.“ (G-BA, Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Pertuzumab vom 18. Februar 2016). Hieraus ist eine Patientenrelevanz auch für die übrigen Endpunkte abzuleiten, mit denen Rezidive erfasst werden (rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivrate).

Placebo. Somit ergibt sich in der Nutzenkategorie „Lebensqualität“ **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

#### Verträglichkeit

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren im Dabrafenib + Trametinib-Arm häufiger als im Placebo-Arm.

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist in der Kategorie „Verträglichkeit“ für die adjuvante Therapie gegenüber „beobachtendes Abwarten“ **ein höherer Schaden abzuleiten, der jedoch nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führt**, da es sich bei den unter Dabrafenib + Trametinib auftretenden unerwünschten Ereignissen um gut therapierbare und reversible Ereignisse handelte. Bei der Bewertung der Verträglichkeit ist zu berücksichtigen, dass die COMBI-AD-Studie zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, als die Prüfarzte noch relativ unerfahren im Umgang mit den Nebenwirkungen waren, die unter Dabrafenib und Trametinib auftreten können. Die Ereignisdauer und der Anteil an Patienten mit vollständiger Erholung im Dabrafenib + Trametinib-Arm gegenüber Placebo war vergleichbar. Auswertungen zum EQ-5D-Fragebogen und zum ECOG-Performance-Status ergaben keine Hinweise auf eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Patienten durch die adjuvante Therapie. Außerdem müssen aufgrund der Vermeidung von Rezidiven durch die adjuvante Therapie weniger rezidivbedingte Antitumorthérapien durchgeführt werden.

#### Indikationsbezogene weitere Aspekte

Bei adjuvanten onkologischen Therapien sind das Gesamtüberleben und Endpunkte mit Bezug zur Krankheits- bzw. Rezidivfreiheit ausschlaggebend für die Einstufung in eine Nutzenkategorie. Da während der adjuvanten Therapie keine krankheitsbedingten Symptome vorliegen, ist eine Verbesserung der Lebensqualität unter Therapie nicht zu erwarten. Gegenüber dem langfristigen Therapieeffekt unter Dabrafenib + Trametinib sind die reversiblen Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie nur von kurzer Dauer und dementsprechend von geringerer Relevanz für die Einstufung in eine Nutzenkategorie.

#### Fazit

In der Gesamtschau zeigen sich erhebliche positive Effekte der adjuvanten Therapie mit Dabrafenib + Trametinib auf Mortalität und Morbidität ohne Hinweise auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse. Die signifikant verbesserte Chance auf ein längeres Überleben und eine langfristige Rezidivfreiheit und die damit verbundene Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen hat einen hohen patientenrelevanten Nutzen. In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits und des zeitlich

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

begrenzten Auftretens der gut behandelbaren und reversiblen Nebenwirkungen andererseits ist eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt.

Besonders zu berücksichtigen sind der kurative Therapieansatz und der lange Beobachtungszeitraum der COMBI-AD-Studie von über drei Jahren, da Rezidive im vorliegenden Anwendungsgebiet am häufigsten in den ersten zwei Jahren nach vollständiger Resektion auftreten. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung bei Mortalität und Morbidität, des Schweregrads der Erkrankung und des kurativen Behandlungsansatzes ist der Zusatznutzen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>	Median: n. e. vs. n.e. HR: 0,57 [0,42 – 0,79], p = 0,0006 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Rezidivfreies Überleben</b>	Median: n.e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,39 – 0,58], p = 1,53*10 <sup>-14</sup> Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>†</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</b>
<b>Fernmetastasenfreies Überleben</b>	Median: n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,40 – 0,65], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>†</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</b>
<b>Rezidivfreiheit</b>	Median: n.e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,39 – 0,57], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</b>
<b>Rezidivrate</b>	37,9% [95%-KI 33,4 – 42,4%] vs. 57,4% [95%-KI 52,7 – 62,1%] Differenz: -0,20 [95%-KI -0,26 – -0,13], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EQ-5D VAS-Score: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>	Median: n.e. vs. 41,7 Monate HR: 1,02 [0,81 – 1,29], p = 0,8921	<b>Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden</b>
<b>EQ-5D VAS-Score: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte</b>	Median: n.e. vs. 41,7 Monate HR: 1,02 [0,82 – 1,28], p = 0,8720	<b>Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden</b>
<b>Verträglichkeit<sup>‡</sup></b>		
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4)</b>	Patienten mit Ereignis: 41% vs. 14% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 3,44 [2,57 – 4,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,29 [0,22– 0,39]) Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>höherer Schaden, Ausmaß: gering</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	Patienten mit Ereignis: 36% vs. 10% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 4,01 [2,87 – 5,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,25 [0,18– 0,35])	<b>höherer Schaden, Ausmaß: gering</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	Wahrscheinlichkeit: hoch	
<b>Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse<sup>§</sup></b>	Patienten mit Ereignis: 26% vs. 3% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 9,90 [5,46 – 17,94], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,10 [0,06– 0,18]) Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>höherer Schaden, Ausmaß: gering</b>
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>† Bestätigt durch den für die EMA durchgeführten Datenschnitt vom 30. April 2018.</p> <p>‡ Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aller Schweregrade werden nicht als patientenrelevant angesehen und sind deshalb in dieser Tabelle nicht aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, Visuelle Analogskala</p>		

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

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

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

Das maligne Melanom ist ein von den Melanozyten ausgehender, bösartiger Tumor, der überwiegend in der Haut entsteht. Es gilt als sehr aggressives Malignom und ist für mehr als 80% der mit Hauttumoren assoziierten Sterbefälle verantwortlich, obwohl weniger als ca. 10% der Hautkrebserkrankungen Melanome sind.

Die Prognose ist wesentlich vom Stadium der Erkrankung abhängig. Für Patienten im Stadium III ist bei kutanen Tumoren zunächst die Resektion der Regelfall. Diese Operation gilt als potentiell kurativ, jedoch hat häufig bereits eine Mikrometastasierung stattgefunden. Nach 5 Jahren ab der vollständigen Resektion lag die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben bei Melanom-Patienten im Stadium III lediglich zwischen 28% und 44%. Ab dem Zeitpunkt des Wiederauftretens des Melanoms hatten Patienten nur noch eine geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 20%, 20% und 11%, wenn die ursprüngliche Operation in den Stadien IIIA, IIIB und IIIC durchgeführt worden war. Diese Ergebnisse liegen im Bereich der 5-Jahres-Überlebensraten, die für Patienten mit Melanom im Stadium IV angegeben wurden (9 – 28%).

Auf molekularer Ebene findet sich bei ca. 45% der Melanome eine Mutation der Proteinkinase BRAF, die zu einer konstitutiven Aktivierung des MAPK-Signalwegs führt und in der unkontrollierten Proliferation der Tumorzellen resultiert. Die BRAF-Mutationen V600E und V600K machen mehr als 90% der BRAF-Mutationen aus.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion (Zielpopulation).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Prognose von Patienten nach vollständiger Resektion eines Melanoms im Stadium III war bisher unbefriedigend. Register und prospektive Studien zeigten, dass deutlich weniger als die Hälfte der Patienten die ersten 5 Jahre ohne ein Rezidiv überlebt und 5-Jahres-Überlebensraten von lediglich 41% bis 71% erreicht wurden. Bis vor kurzem konnte keine adjuvante Therapieoption ihren Nutzen hinreichend für eine breite Anwendung belegen, so dass beobachtendes Abwarten ein rationales Procedere war. Die zuletzt in der Praxis bisweilen eingesetzten adjuvanten Therapien Interferon und Radiatio sind mit wesentlichen Nebenwirkungen und Belastungen verbunden.

Der Bedarf nach therapeutischem Fortschritt war für diese Patientenkohorte entsprechend groß. Nahezu zeitgleich wurden nun für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit vollständig reseziertem Melanom die Immuntherapie mit Nivolumab (bei Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen vor der Operation) und die zielgerichtete Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib (Stadium III bei BRAF-V600-Mutation) zugelassen. Für Dabrafenib + Trametinib liegen Daten mit einer hinreichend langen Nachbeobachtungszeit vor, um eine deutliche Minderung der Rückfallrate und eine maßgebliche Verringerung der Sterblichkeit bei einem vergleichsweise tolerablen Nebenwirkungsprofil ohne klinische relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität zu zeigen.

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	784
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Erheblich	784
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	123.097 €	96.507.825 €
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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
96.507.825 €

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	123.097 €	96.507.825 €

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
96.507.825 €

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risiko-adaption der Nachsorge.	Patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risiko-adaption der Nachsorge.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

- Vor Beginn der Behandlung muss das Vorhandensein der BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen werden.
- Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.
- In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei einem Rezidiv oder inakzeptabler Toxizität.

### **Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

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

Überwachungsmaßnahmen sind bei Auftreten folgender Nebenwirkungen/Zustände erforderlich, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung: Neue maligne Erkrankungen, Sehstörungen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und/oder Iritis, Pyrexie, Nierenversagen, Hypophosphatämie, QT-Verlängerung, Arthralgie sowie Pankreatitis.

In Kombination sind folgende Überwachungsmaßnahmen erforderlich:

- Blutungen, Bluthochdruck, Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Sehstörungen (Netzhautvenenverschluss [RVO]), Ablösung des Netzhautpigmentepithels [RPED])
- Hepatische Ereignisse, Rhabdomyolyse, interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis, tiefe Venenthrombose/Lungenembolie
- Hautausschlag

Bei behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis beider Arzneimittel reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden; keine Dosisanpassung von Dabrafenib ist erforderlich bei Verringerung der LVEF, RVO, RPED und ILK/Pneumonitis bzw. von Trametinib bei Uveitis, nicht-kutanen malignen Erkrankungen, QT-Verlängerungen und Pyrexie.

**Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

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

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

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

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

**Weitere Anforderungen**

Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen. Männliche Patienten sind über das Risiko einer irreversibel verminderten Spermio-genese zu informieren. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für eine bestimmte Zeit nach Therapieende eine

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wegen geringerer Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.