

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dabrafenib (Tafinlar®)*

Novartis Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs. GSK2118436: Dabrafenib, GSK1120212: Trametinib .....	8
Abbildung 2-2: Molekulare Struktur des BRAF-Inhibitors Dabrafenib .....	9
Abbildung 2-3: Molekulare Struktur des MEK-Inhibitors Trametinib .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
JAK	Januskinase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
PD-1	Programmed death-1
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
07699842	EU/1/13/865/002	Tafinlar® 50 mg	120 FTA
07699865	EU/1/13/865/004	Tafinlar® 75 mg	120 FTA

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Dabrafenib (Tafinlar®) wurde von der EMA erstmals am 26. August 2013 zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen. Am 25. August 2015 erfolgte eine Indikationserweiterung für die Kombinationstherapie mit Trametinib zur Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Am 27. August 2018 wurde die Zulassung für die Behandlung des Melanoms erneut erweitert: 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. Auf diese Erweiterung bezieht sich dieses Dossier.

BRAF ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, codiert auf Chromosom 7q34, die den MAP-Kinase/ERK-Signalweg aktiviert. BRAF wird leichter durch RAS (1, 2) aktiviert und hat außerdem eine höhere basale Aktivität, als ähnlich wirkende Kinasen dieses Systems (3, 4).

Dies stellt eine mögliche Begründung für die aktivierenden Mutationen der BRAF in menschlichen Tumoren dar (5). Knapp 50% der Melanome weisen aktivierende BRAF-Mutationen auf. Darunter sind über 90% an Codon 600 lokalisiert, und unter diesen wiederum sind über 90% vom Typ BRAF V600E. Diese Einzel-Nukleotid-Mutation führt zur Substitution von Glutaminsäure für Valin (BRAF V600E: Nukleotid 1799 T > A; Codon

GTG > GAG). Die zweithäufigste gemeinsame Mutation ist BRAF V600K (Substitution Lysin für Valin), die etwa 5–6% der Fälle repräsentiert. Alle weiteren Mutationen (u.a. BRAF V600R, BRAF V600E2 und BRAF V600D) machen weniger als 5% der am Codon 600 lokalisierten BRAF-Mutationen aus (6).

Beim Melanom wird die BRAF-Mutation häufiger bei Patienten gefunden, deren Tumoren auf der Haut entstanden sind, seltener bei primärer Genese auf Schleimhaut und den Akren (7).

Der RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalweg spielt für die Regulation von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) eine bedeutsame Rolle. Die Überaktivierung des MAPK-Signalweges durch die BRAF-V600-Mutation führt über die Phosphorylierung von MEK zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zur Tumorgenese und zum Tumorwachstum (8, 9).

Dabrafenib ist ein selektiver, reversibler und potenter ATP-kompetitiver BRAF-Inhibitor und inhibiert die BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600. Dadurch kommt es durch Suppression der Spiegel an phosphoryliertem ERK zur Inhibition des MAPK-Signalwegs und Hemmung des Tumorwachstums ((9); Abbildung 2-1).



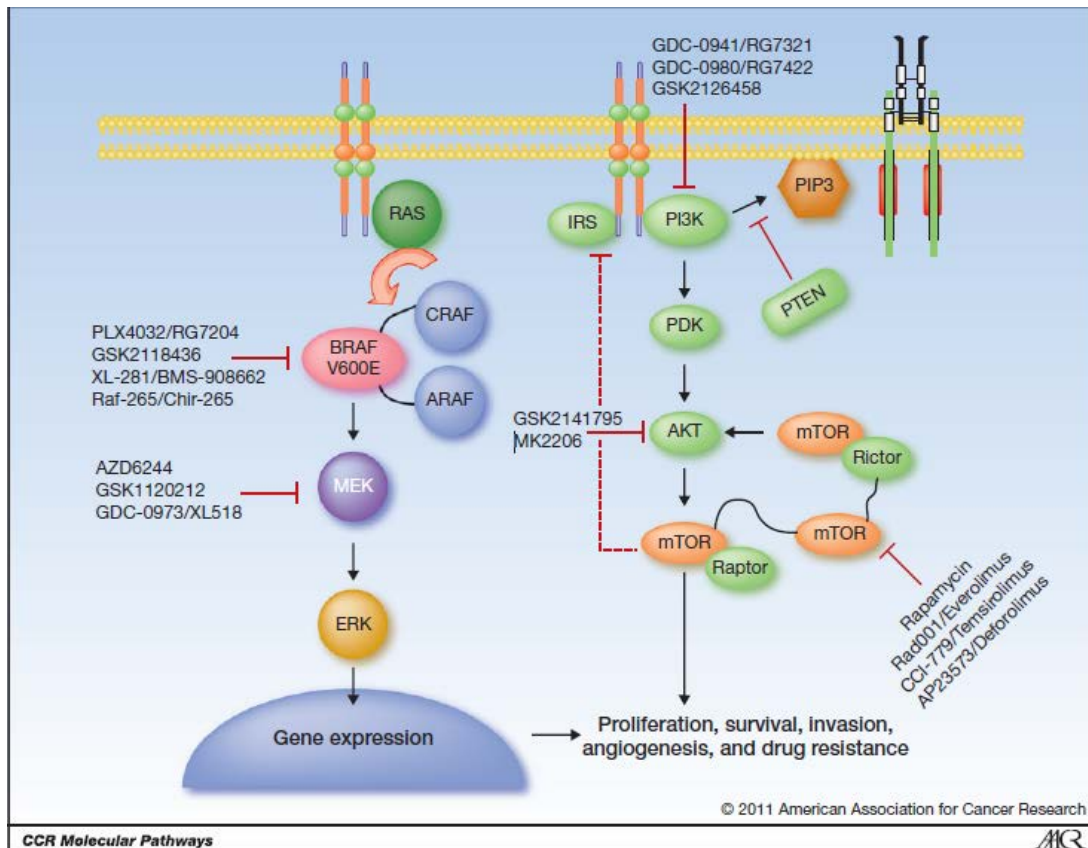


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs. GSK2118436: Dabrafenib, GSK1120212: Trametinib

Quelle: Vultur 2011 (9)

Die molekulare Formel von Dabrafenib lautet  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$ . Das Molekulargewicht beträgt 519,6 g/Mol. Dabrafenib liegt im Arzneimittel als Dabrafenibmesilat vor ((10); Abbildung 2-2).

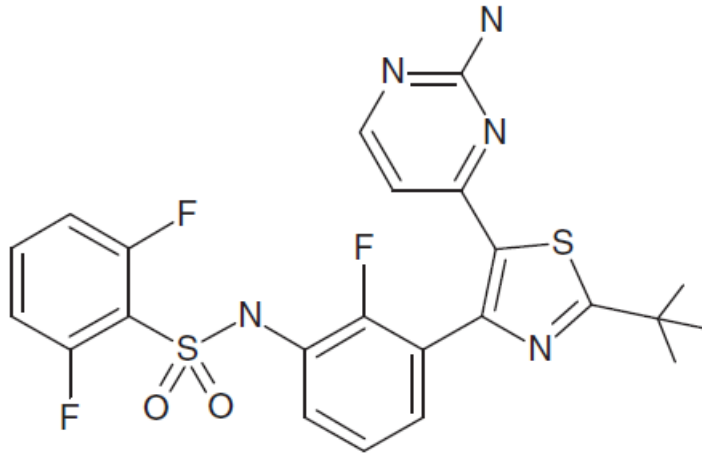


Abbildung 2-2: Molekulare Struktur des BRAF-Inhibitors Dabrafenib

Quelle: Gibney 2013 (10)

Trametinib (Mekinist<sup>®</sup>) wurde erstmals im Juni 2014 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation zugelassen. Am 25. August 2015 erfolgte eine Indikationserweiterung für die Kombinationstherapie mit Dabrafenib zur Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Am 24. August 2018 wurde die Zulassung erweitert: Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF V600 Mutation nach vollständiger Resektion.

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

Die molekulare Formel von Trametinib lautet C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Das Molekulargewicht beträgt 615,4 g/Mol. Es liegt im Arzneimittel als Trametinib-Dimethylsulfoxid vor (Abbildung 2-3 (11)).

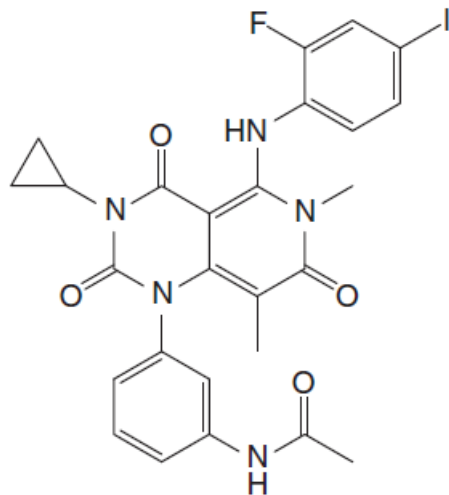


Abbildung 2-3: Molekulare Struktur des MEK-Inhibitors Trametinib

Quelle: Salama 2013 (11)

Trotz hoher Ansprechraten in den klinischen Studien und deutlichen Vorteilen hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei metastasierten Melanomen kam es im Therapieverlauf mit BRAF-Inhibitoren zur Resistenzentwicklung und damit einem weiteren Fortschreiten des Tumors (12, 13). Die Mechanismen der Resistenzentwicklung sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Grundsätzlich scheinen Mutationen im BRAF-Gen keine maßgebliche Rolle zu spielen. Vielmehr scheint die Re-Aktivierung des MAPK-Signalweges über MAPK-abhängige oder MAPK-unabhängige Mechanismen von Bedeutung zu sein (14, 15).

Da sowohl Trametinib als auch Dabrafenib den MAPK-Signalweg inhibieren, jedoch unterschiedliche Angriffspunkte haben, ist die Kombination beider Arzneimittel ein plausibler und effektiver Therapieansatz. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation wirkt die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib synergistisch *in vitro* und verlängert *in vivo* die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei transplantierten Melanomen mit der BRAF-V600-Mutation (16).

Patienten unter Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor zeigten beim metastasiertem Melanom nicht nur deutlich höhere Ansprechraten als die Dabrafenib-Monotherapie, sondern zudem ein deutlich längeres Therapieansprechen, d.h. die Kombination beider Arzneimittel kann über eine verstärkte Inhibition des MAPK-Signalweges die Resistenzentwicklung deutlich verzögern (12, 13).

Zudem zeigte die Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib weniger kutane Nebenwirkungen. Durch die synergistische Inhibition von BRAF und MEK unter der

Dabrafenib + Trametinib-Kombination kann die Blockade des Signalwegs verstärkt und die Entstehung von Zweittumoren verhindert werden. Insbesondere die unter BRAF-Inhibitoren auftretenden kutanen Neoplasien, kutane Plattenepithelkarzinome oder Keratoakanthome, treten unter Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib deutlich seltener auf als unter Monotherapie mit Dabrafenib (17, 18).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sowohl Dabrafenib als auch Trametinib sind bereits für die Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms bei erwachsenen Patienten zugelassen (16, 19). Außerdem besteht eine Zulassung für Dabrafenib und Trametinib als Kombinationstherapie bei erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer; NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation (Fachinformationen Tafinlar und Mekinist). Die Wirkmechanismen der in diesen Indikationsfeldern zugelassenen Arzneimittel werden in den indikationsspezifischen Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dargestellt (20-22).

### **Interferon alfa-2b**

Eine durch die EMA erteilte Zulassung, die im Bereich der adjuvanten Therapie von Melanom-Patienten nach vollständiger Resektion liegt, hat derzeit auch Interferon alfa-2b. Die entsprechende Indikation für Interferon alfa-2b ist allerdings breiter und zwar laut Fachinformation „als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten“ (23).

Interferone werden als körpereigene Gewebshormone in menschlichen Zellen (vor allem von Leukozyten und Fibroblasten) als Antwort auf die Erkennung viraler oder bakterieller Nukleinsäure gebildet. Sie aktivieren umliegende Zellen zur Bildung von Proteinen, die die Proteinsynthese hemmen und den Abbau zellulärer RNA bewirken. Alpha-Interferon aktiviert auch NK-Zellen (natürliche Killer-Zellen), welche der Tumorabwehr dienen.

Das Binden der Alpha-Interferone an ihren spezifischen Rezeptor bewirkt eine Aktivierung der Rezeptor-assoziierten Januskinasen durch Phosphorylierung, welche nachfolgend die

„signal transducer and activator of transcription“ STAT-Proteine (Signal Transducers and Activators of Transcription) phosphorylieren und damit aktivieren (JAK-STAT-Signalweg). Die antitumorale Wirksamkeit der Alpha-Interferone beruht somit zum einen auf einer antiproliferativen Wirkung, d. h., die Tumorzellen werden in ihrer gesteigerten Teilungsaktivität gehemmt, als auch auf Differenzierungsinduktion. Der Wirkungsmechanismus der Interferone ist insgesamt unspezifisch.

### **Nivolumab**

Das im Juli 2018 als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion zugelassene Nivolumab (Opdivo®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Immunglobulin-G4). Nivolumab bindet an den Rezeptor PD-1 (Programmed Death-1) und blockiert die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Die nachfolgende Wirkungsweise von Nivolumab wird in der Opdivo®-Fachinformation wie folgt beschrieben (24):

*„Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.“*

Der Wirkmechanismus von Dabrafenib + Trametinib unterscheidet sich von dem aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Medikamente.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	nein	27.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Tafinlar® (19).

## 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	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

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

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Tafinlar® (19).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Die verwendete Literatur wurde mittels einer Schlagwort-Suche in der Datenbank Medline auf [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(11):875-85.
2. Nialt TS, Baccarini M. Targets of Raf in tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2010;31(7):1165-74.
3. Emuss V, Garnett M, Mason C, Marais R. Mutations of C-RAF are rare in human cancer because C-RAF has a low basal kinase activity compared with B-RAF. *Cancer Res.* 2005;65(21):9719-26.
4. Pritchard CA, Samuels ML, Bosch E, McMahon M. Conditionally oncogenic forms of the A-Raf and B-Raf protein kinases display different biological and biochemical properties in NIH 3T3 cells. *Mol Cell Biol.* 1995;15(11):6430-42.
5. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
6. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, Dawson E, Kok C, Clements J, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Current Protocols in Human Genetics.* 2008;57(1):10.1.1-.1.26.
7. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2135-47.
8. Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both? *Curr Oncol Rep.* 2011;13(6):479-87.
9. Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1658-63.
10. Gibney GT, Zager JS. Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(7):893-9.
11. Salama AK, Flaherty KT. BRAF in melanoma: current strategies and future directions. *Clin Cancer Res.* 2013;19(16):4326-34.
12. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9839):358-65.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32.
14. Alcala AM, Flaherty KT. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):33-9.
15. Poulikakos PI, Rosen N. Mutant BRAF melanomas--dependence and resistance. *Cancer Cell.* 2011;19(1):11-5.
16. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand August 2018.
17. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1694-703.
18. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
19. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand August 2018.
20. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand 20.04.2017. Zugriff am 05.09.2018.
21. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand 19.09.2013. Zugriff am 19.09.2018.
22. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand 16.09.2015. Zugriff am 19.09.2018.
23. MSD. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen. Stand September 2017.
24. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml. Stand Juli 2018.