

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar®)
Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Kombinationstherapie mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom, AJCC 7. Auflage (2).	16
Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom, AJCC 7. Auflage (2).....	16
Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom, AJCC 7. Auflage (2).	17
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms, AJCC 7. Auflage (2).....	18
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Raten zum rückfallfreien Überleben und Gesamtüberleben für Patienten ab Rückfall bei malignem Melanom im Stadium III nach Resektion (20)	24
Tabelle 3-6: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit malignem Melanom im Stadium III, unabhängig von einer Resektion (8, 36).	25
Tabelle 3-7: Prävalenzen des malignen Melanoms im Jahr 2014 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (73)	32
Tabelle 3-8: Inzidenzen des malignen Melanoms in den Jahren 2010 – 2014 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (74)	34
Tabelle 3-9: Inzidenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2023.	35
Tabelle 3-10: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2023. Angegeben wird die geschätzte Anzahl der lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu am malignen Melanom erkrankt sind, in Deutschland.	36
Tabelle 3-11: Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien (Diagnosejahrgänge 1998 – 2012) und Anteil der resezierbaren und nicht-resezierbaren Tumore	38
Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung von Dabrafenib.	39
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand Lauer Taxe, Abruf vom 07. August 2018)	53
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit, Stand EBM KBV 01 - 2018	60
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	62
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	63
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisreduktionen.....	71
Tabelle 3-24: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (<i>Adverse event</i> , AE).....	71
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Risk minimization measures).....	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs (9).	22
Abbildung 3-2: Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie 2014 für Melanome im Stadium III.....	27
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2013/14 (10).	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALAT/ALT	Alaninaminotransferase
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT/AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BID	bis in die (lat., zweimal täglich)
BMG	Bundesministeriums für Gesundheit
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
cuSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma
DCO	Death certificate only
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HE	Hämatoxylin-Eosin
HR	Hazard Ratio
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
IUO	investigational use only
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lungenembolie
LK	Lymphknoten
LLN	Lower limit of normal
LMM	Lentigo-maligna Melanom
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
MRP-2	Multidrug resistance-associated protein
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NM	Knotiges/noduläres Melanom
NNT	Number needed to treat
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organic Anion Transporter Polypeptide
OS	Overall survival
PD	Programmed Death
PFS	Progression-free survival
QD	quaque die (lat., einmal täglich)
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma

RAS	Rat sarcoma
RFS	Rezidivfreies Überleben
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
RPED	Retinal pigment epithelium detachment
RVO	Retinal vein occlusion
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TVT	Tiefe Venenthrombose
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
ULN	Upper limit of normal
UV	ultraviolett
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Entsprechend der Zulassungsindikation (Zulassungserweiterung) ist Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.“ (1). Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation wird für das vorliegende Dossier gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) „beobachtendes Abwarten“ herangezogen (2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 15. Dezember 2016 statt (Beratungsanforderung 2016-B-130 (3)). Dabei wurde „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt (2).

Die adjuvanten Behandlungsoptionen für Melanom-Patienten wurden vom G-BA als äußerst begrenzt angesehen. Für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit regionären Lymphknotenmetastasen besäße ausschließlich Interferon alpha-2b eine Zulassung. Es wird darauf rekuriert, dass mit Interferon alpha-2b in Metaanalysen kein Vorteil für das Gesamtüberleben im geplanten Anwendungsgebiet für Melanom-Patienten gezeigt werden konnte. Weiterhin wiesen die Leitlinien auf das Toxizitätspotential des Wirkstoffs hin: Es können Nebenwirkungen auftreten, die „unter Umständen die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen“.

Die adjuvante Radiotherapie sei zwar prinzipiell in Betracht zu ziehen, es lägen aber keine Daten vor, die einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben belegten.

Das „beobachtende Abwarten“ als Vergleichstherapie in einer randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Studie wurde im vorliegenden Fall durch zweifach tägliche Gabe von Placebo umgesetzt. Auch wurden die Patienten in identischer Weise im Verlauf untersucht.

Das zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplante Anwendungsgebiet war: Dabrafenib ist in Kombination mit Trametinib angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom mit regionären Lymphknotenmetastasen >1mm nach kompletter Resektion inklusive Lymphadenektomie (2). Diese Definition deckt sich im Wesentlichen mit der erfolgten Zulassung, wonach Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion angezeigt ist. Die regionären Lymphknotenmetastasen begründen die Einstufung in das Stadium III. Der ausdrückliche Hinweis auf den Einschluss einer Lymphadenektomie als Teil der vollständigen Resektion ist in der letztlichen Zulassung entfallen.

Der pharmazeutische Unternehmer folgt im Dossier der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieses begründet sich in der bislang fehlenden zielgerichteten Standardtherapie in der Adjuvanz für das BRAF-positive Melanom, was in der Konsequenz einen Kontrollarm mit Placebogabe in der Zulassungsstudie bedeutet. Placebo ist als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten. Die Patienten erhielten hier jeweils dem Verum im Aussehen gleichende Präparationen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation für Dabrafenib und der Niederschrift (ausgestellt am 16. Januar 2017) zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Vorgangsnummer 2016-B-130) vom 15. Dezember 2016.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand August 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-130, Novartis Pharma GmbH, Dabrafenib / Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2017 Jan 16.
3. Novartis Pharma GmbH. Beratungsanforderung 2016-B-130. Dabrafenib zur Behandlung des BRAF-V600 Mutation-positiven Melanoms. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ätiologie und Pathogenese

Das maligne Melanom („schwarzer Hautkrebs“) ist ein von den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) ausgehender, bösartiger Tumor. Es entsteht überwiegend in der Haut (1).

Das maligne Melanom entsteht aufgrund von Mutationen in Genabschnitten, die für die Steuerung der Signalübertragungswege, die die Proliferation, Differentiation oder den Zelltod der betroffenen Melanozyten steuern, kodieren. Von diesen genetischen Veränderungen wird angenommen, dass diese überwiegend durch ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung) induziert werden. Bei Menschen mit dunkler Hautfarbe tritt das maligne Melanom seltener auf als bei Menschen mit hellem Hauttyp. Ausnahmen bilden hier Melanome der Schleimhäute sowie der wenig oder nicht pigmentierten Handflächen und Fußsohlen (2).

Auf den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Melanomentstehung weisen verschiedene Assoziationen hin. Zum einen ist die Inzidenz des malignen Melanoms bei hellhäutigen, UV-empfindlichen Personen (als Hauttypen I und II definiert) deutlich gegenüber Hauttyp III–IV erhöht. Weiterhin nimmt die Melanominzidenz bei Kaukasiern mit der Nähe des Wohnortes zum Äquator (höhere UV-Einstrahlung) zu. Die höchste Zunahme der Melanominzidenz wurde zudem an Körperregionen wie dem Körperstamm oder den Unterschenkeln beobachtet, die in den letzten Jahrzehnten durch eine Änderung der Freizeitgewohnheiten vermehrt der Sonne exponiert wurden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass vor allem die intermittierende Exposition hoher UV-Dosen, wie sie in Sonnenurlaube typischerweise vorkommt, das Melanomrisiko signifikant erhöht. Hier spielt offenbar die Sonnenexposition in der Kindheit eine besonders große Rolle (2).

Die Gesamtzahl der pigmentierten Hautmale (sog. Muttermale, melanozytäre Nävi) ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms der Haut (3-5). Daneben spielen zusätzlich zu der hohen UV-Exposition und dem hellen Hauttyp eine

positive Eigen- oder Familienanamnese sowie eine bestehende erworbene oder angeborene Immunsuppression eine Rolle für die Pathogenese des malignen Melanoms (1).

Klinische Erscheinungsformen

Kutane Melanome sind meist bräunliche bis rötliche, bläuliche oder schwärzliche asymmetrische Hautveränderungen. Selten sind sie unpigmentiert (amelanotisches Melanom). Die morphologische Vielfalt ist hoch. Die Diagnostik und Differentialdiagnose des malignen Melanoms sind entsprechend anspruchsvoll. Klinisch werden am häufigsten die folgenden Melanomtypen unterschieden (6, 7):

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Das SSM ist mit über 50% aller Melanome der häufigste Typ und entsteht bevorzugt um das 50. Lebensjahr. Es entwickelt sich oft über mehrere Jahre aus einem vorbestehenden Nävus. Bis auf Handfläche und Fußsohle kann es an jeder Körperstelle auftreten, wobei Rücken und Rumpf bei Männern sowie Waden und Beine bei Frauen die bevorzugte Lokalisation darstellen.

- Knotiges/noduläres Melanom (NM)

Das NM ist die zweithäufigste Erscheinungsform des malignen Melanoms (etwa 20%). Es hat die schlechteste Prognose von allen Melanomformen und entsteht überwiegend auf normaler Haut oder aber im Bereich und am Rand eines vorbestehenden Nävus. Das NM betrifft hauptsächlich Männer, meist im mittleren Alter und tritt vor allem an Rumpf, Kopf und Nacken auf.

- Lentigo-maligna Melanom (LMM)

Das LMM hat einen Anteil von ca. 10% an den malignen Melanomen und bildet sich auf sonnengeschädigter Haut hauptsächlich im Gesicht. Betroffen sind vorrangig Frauen über dem 65. Lebensjahr. Dabei stellt die Lentigo maligna die obligate Präkanzerose dar, aus welcher sich in einem Zeitraum von 5-15 Jahren ein LMM entwickelt.

- Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Ca. 4% der primären malignen Melanome sind im Bereich der Finger und Zehen, sowie Handinnenflächen und Fußsohlen zu finden. Betroffen sind eher ältere Personen über 65 Jahre.

- Sonderformen

Sonderformen umfassen das im Bereich der Schleimhäute vorkommende Melanom, das Melanom der Uvea, außerdem das amelanotische Melanom, das desmoplastische Melanom und Melanome, die im Bereich der Konjunktiven und der Hirnhäute lokalisiert sind.

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Tumorklassifikation ist eine entscheidende Grundlage für die prognostische und therapeutische Einordnung von Tumoren. In der diesem Dossier zugrunde liegenden Zulassungsstudie wurde die während des Studienzeitraumes gültige TNM-Klassifikation der AJCC („American Joint Committee on Cancer“) in der 7. Auflage aus dem Jahr 2009 angewandt (Tabelle 3-1, Tabelle 3-2, Tabelle 3-3, Tabelle 3-4). Für die 7. Auflage zur AJCC-Klassifikation wurden in einer multivariaten Analyse 38.918 Patienten mit malignem Melanom in allen Stadien untersucht, davon 3.307 (8,5%) aus Stadium III (8).

Zwischenzeitlich wurde eine 8. Auflage der TNM-Klassifikation der AJCC publiziert (X110). Diese ändert nicht die Einteilung in das Stadium III bei einer nachgewiesenen Ausbreitung des Melanoms in das Lymphsystem. Daher sind die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie und die Zulassung nicht berührt. Allerdings unterteilt die neue Auflage das Stadium III in vier Untergruppen (A-D) anstatt bisher drei Untergruppen (A-C). Daher sind die Subgruppenergebnisse der bisherigen Stadien IIIA-IIIC nicht uneingeschränkt auf die neue Klassifikation übertragbar. Für den primären Endpunkt wurden daher Subgruppen-Ergebnisse basierend auf der 8. Auflage der Klassifikation nachträglich erstellt und publiziert. Der Nutzen für den primären Endpunkt war bei allen neu definierten Stadien ähnlich hoch (X120). Da es durch die neue Klassifikation nur zu Verschiebung der Patientenzahlen innerhalb des Stadium III kommt, ist kein Einfluss auf die Größe der Zielpopulation (alle Patienten in Stadium III nach vollständiger Resektion) gegeben. Die AWMF S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms vom April 2018 beschreibt sowohl die AJCC-Klassifikation in der 7. Auflage als auch in der 8. Auflage (2).

Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom, AJCC 7. Auflage (2).

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumorinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1 [#]
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor; [#] Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.		

Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom, AJCC 7. Auflage (2).

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)* b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n)+ b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	
* Der Nachweis einer Mikrometastasierung beinhaltet in der letzten AJCC-Klassifikation auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.		

Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom, AJCC 7. Auflage (2).

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	Erhöht

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms, AJCC 7. Auflage (2).

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

Natürlicher Verlauf

Melanome gehören zu den aggressivsten Tumoren der Haut. Obwohl nur etwa 10% aller Hautkrebserkrankungen Melanome sind, verursachen sie über 80% der mit Hautkrebs assoziierten Todesfälle (9). Dafür verantwortlich ist hauptsächlich die frühe Neigung zur lymphogenen und/oder hämatogenen Metastasierung (6). Melanome sind Tumore des Erwachsenenalters. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 58 Jahren, bei Männern liegt es bei 63 Jahren (10).

Die chirurgische Exzision ist bei lokalen Melanomen die Therapie der Wahl und führt bei frühen Stadien (I und II) häufig zu Heilung (8). Nach einer kompletten chirurgischen und potentiell kurativen Resektion ist die adjuvante Therapie angezeigt bei Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko. Ziel ist, eventuell vorhandene Mikrometastasen zu beseitigen und damit das Risiko eines Lokalrezidivs sowie das Risiko für eine Fernmetastasierung zu minimieren (11, 12).

Das Rezidiv-Risiko sowie die Mortalität sind durch mehrere Vorhersagefaktoren definiert, diese sind u.a. die Dicke des Primärtumors zum Zeitpunkt der Exzision, Ulzeration, Mitoserate, Betroffenheit von Lymphknoten und Fernmetastasen (2, 8, 13). Die Prognose ist somit vor allem vom Stadium der Erkrankung abhängig. Wird das maligne Melanom im Stadium I mit einer Tumordicke ≤ 1 mm diagnostiziert, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 85%. Für Patienten mit nicht-resezierbarem Melanom in Stadium III oder metastasiertem Melanom (Stadium IV) ist die Prognose besonders ungünstig. So liegen die 1-Jahres-Überlebensraten je nach Ausmaß der Metastasierung lediglich bei 33-62% (8), wobei durch zahlreiche neu eingeführte Therapien sich diese Raten mittelbar bessern dürften. Die 2008 systematisch für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) eingeführte Vorsorgeuntersuchung ist auch mit diesen sehr unterschiedlichen Prognosen begründet. Laut den Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) findet sich etwa folgende Verteilung 2013/14 auf die T-Stadien bei Erstdiagnose nach Ausschluss von fehlenden Angaben und „Death certificate only“ (DCO)-Fällen: T1: 66%, T2: 15%, T3: 10%, T4: 9% (10).

Kommt es bei Progression der Erkrankung zur Streuung des Tumors sind bei 70% der Patienten zunächst die regionalen Lymphknoten befallen. Darüber hinaus kann der Tumor regional im Rahmen von Mikrometastasen, Satellitenmetastasen (bis 2 cm um den Primärtumor) und In-Transit-Metastasen (zwischen Primärtumor und Lymphknoten) in die Haut streuen (Stadien IIIA bis IIIC). Bei Fernmetastasierung (Stadium IV) sind häufig Lunge, Leber, Gehirn und Knochen betroffen (6).

Das Melanom steht an dritter Stelle der Primärtumoren, die Hirnmetastasen verursachen. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln 37% der Patienten in Stadium IV klinisch nachweisbare Hirnmetastasen, zum Zeitpunkt des Todes wurden bei bis zu 75% der Patienten Hirnmetastasen nachgewiesen (14). Hirnmetastasen stellen die häufigste Todesursache bei Patienten mit metastasiertem Melanom dar (2).

Melanome widerstehen den üblichen Ansätzen von Chemotherapie. Historisch gab es mehrere Ansätze mit zytotoxischer Therapie mit nur geringen Effekten in der Behandlung der metastasierten Krankheit und ohne Effekte bei der adjuvanten Therapie (15-17). Diese Resistenz gegen sonst in der Tumorthherapie erfolgreiche Medikamente liegt vermutlich primär nicht an genetischen Alterationen während oder nach der Therapie, sondern ist eher inhärent im malignen Verhalten der Melanomzellen (16). Melanome sind sehr immunogene Tumore, was anhand der Beobachtung von spontanen Remissionen und der lymphozytären Antworten auf primäre Melanome gezeigt werden konnte (18). Mit der Einführung neuer Therapien entlang des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs konnten bedeutende Fortschritte in der Behandlung des metastasierten Melanoms erreicht werden, die sich klinisch in verbessertem progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) niederschlägt.

Zielpopulation: Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion

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

Für Patienten in den Stadien IIIA, IIIB und IIIC (AJCC 7. Auflage) ist die Therapie der Wahl die Resektion mit Lymphadenektomie. Die AWMF-Leitlinie differenziert hierbei zwischen einem maximalen Metastasendurchmesser zwischen 0,1 und 1 mm, wo eine komplettierende Lymphknotendissektion angeboten werden kann (in Abhängigkeit weiterer Risikofaktoren) und einem maximalen Metastasendurchmesser > 1 mm, wo eine komplettierende Lymphknotendissektion angeboten werden soll (2).

Die Operation gilt zwar als potentiell kurativ, jedoch hat häufig bereits eine Mikrometastasierung stattgefunden. Nach 5 Jahren ab der vollständigen Resektion lag die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben (RFS) bei Melanom-Patienten im Stadium III lediglich zwischen 28% und 44% (19). Ab dem Zeitpunkt des Wiederauftretens des Melanoms hatten Patienten nur noch eine geschätzte 5-Jahres-Überlebenschance von 20%, 20% und 11%, wenn die ursprüngliche Operation in den Stadien IIIA, IIIB und IIIC

durchgeführt worden war (20). Diese Ergebnisse liegen im Bereich der 5-Jahres-Überlebensraten, die für Patienten mit Melanom im Stadium IV angegeben wurden (9 – 28%) (19).

Bei gut der Hälfte (51%) der Patienten tritt nach operiertem Stadium III der Rückfall als Fernmetastasierung auf (20). Nach einer multivariaten Analyse ist ein systemischer Rückfall mit kürzerer Überlebenszeit assoziiert als ein regionaler Rückfall. Dies gilt besonders für ältere Patienten und für Patienten, bei denen der Rückfall durch Symptome auffällt und nicht bei einer geplanten Nachuntersuchung. Ein primär systemisches Rezidiv findet sich häufiger bei zunehmender Schwere des Stadiums. Bei den Stadien IIIA, IIIB und IIIC ist in 40%, 51% und 61% der Fälle das erste Rezidiv bereits systemisch (20).

Eine BRAF-Mutation kann bei knapp 50% der Melanome nachgewiesen werden (9, 21, 22). Die häufigste BRAF-Mutation ist die V600E-Mutation, die nach neueren Erkenntnissen mehr als 90% der in Melanomen gefundenen BRAF-Mutationen ausmacht. Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation, die an Position 600 der Proteinkette zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutaminsäure führt. Die V600K-Mutation (Austausch von Valin durch Lysin) kommt bei etwa 5-6% der BRAF-Mutationen vor. Darüber hinaus wurden beim malignen Melanom noch verschiedene weitere Mutationen gefunden (23, 24).

Die BRAF-V600-Mutation führt zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs (25). Dieser Signalweg spielt für die Regulation von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) eine bedeutsame Rolle. Die konstitutive Aktivierung des MAPK-Signalweges durch die BRAF-V600-Mutation führt über die Phosphorylierung von MEK zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum (Abbildung 3-1) (9, 26).

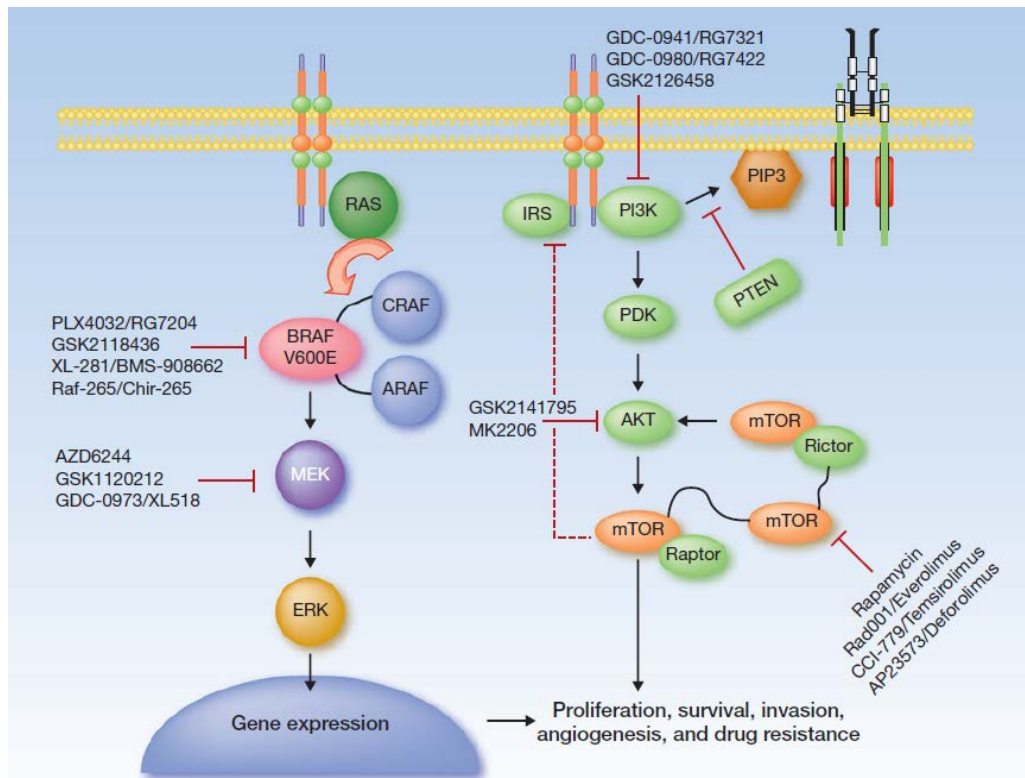


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs (9).

Die BRAF-V600-Inhibition ist aufgrund des häufigen Vorkommens der BRAF-Mutation beim Melanom für viele Patienten im metastasiertem oder inoperablem Stadium IIIC oder IV (AJCC 7. Auflage) inzwischen die von Leitlinien empfohlene, primäre Therapieoption (1, 2).

Die BRAF-V600-Inhibition war beim metastasierten Melanom als Monotherapie wirksam. Nach 5–7 Monaten war aber bei vielen Patienten eine Resistenzentwicklung zu verzeichnen, verbunden mit einer erneuten Progression des Tumors (27-29). Daher wurde die Kombination mit der Inhibition des MAPK-Signalweges klinisch beforscht (30). Die Kombinationstherapie von Dabrafenib (Tafinlar®) und Trametinib (Mekinist®), zunächst zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation, stellte dann einen relevanten Fortschritt in der Therapie des fortgeschrittenen BRAF-mutierten Melanoms dar. Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2), sowie deren Kinaseaktivität (31). Damit hemmt Trametinib den MAPK-Signalweg an anderer Stelle, als die BRAF-Inhibitoren (Abbildung 3-1).

Dabrafenib und Trametinib hemmen zwei der Kinasen des MAPK-Signalweges, MEK und RAF; die Kombination beider Arzneimittel ermöglicht somit eine gemeinsame Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation wirkt die Kombination von Dabrafenib mit Trametinib synergistisch in vitro und verlängert in vivo die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei transplantierten Melanomen mit der BRAF-V600-Mutation. Patienten unter Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor zeigen höhere Ansprechraten sowie ein deutlich längeres Ansprechen auf Therapie, d.h. die Kombination beider Arzneimittel verzögert über eine komplette Blockierung des MAPK-Signalweges die Resistenzentwicklung deutlich (31).

Für die adjuvante Therapie nach Resektion des Melanoms wurden bislang verschiedene therapeutische Ansätze untersucht. Diese beinhalteten Interferon, pegyliertes Interferon, Interleukin-2, Impfungen, Bevacizumab und Vemurafenib, sowie einige Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie Ipilimumab und Nivolumab. Hochdosiertes Interferon alpha ist für die adjuvante Therapie zugelassen, auf Basis nachgewiesener Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS). Eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) konnte nicht gezeigt werden. Die erhebliche Toxizität der Behandlung limitierte bislang den Einsatz in der klinischen Praxis, auch wegen mangelnder Adhärenz (32-34).

Wie der folgende Abschnitt zeigen wird, ist die Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib nicht nur für die Behandlung des metastasierten Melanoms eine wirksame Therapieoption, sondern auch zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Seit den 1980er Jahren sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten in den westlichen Industrienationen, einschließlich Deutschland, deutlich gestiegen und haben sich teilweise mehr als verdreifacht. Die rohe Mortalität ist seit 1999 in Deutschland von gut 2.000 auf gut 3.000 Sterbefälle (2014) pro Jahr angestiegen (10).

Nach den letzten vorliegenden Daten von 2014 liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für Frauen mit kutanem Melanom bei 94% und für Männer bei 91%. Mehr als

die Hälfte der Melanome wird im frühen Tumorstadium (T1) entdeckt (10). Seit 2008 haben gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut zur Vorsorge vor Melanomen. Intention des Hautkrebsscreenings ist Patienten in einem frühen Stadium zu diagnostizieren um potentiell kurativ therapieren zu können (35). Ein möglicher Effekt ist die Verschiebung von Erstdiagnosen in ein früheres Tumorstadium.

Die Prognose für Patienten mit malignem Melanom wird mit höherem Tumorstadium deutlich schlechter (8, 19). Daten der AJCC-Melanom-Staging-Datenbank, der Grundlage für die letzte Revision der Stadieneinteilung, weisen für Patienten im Stadium III eine deutliche Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Metastasierung aus (8, 36).

Die Langzeitdaten für Melanome im Stadium III nach Resektion zeigen für deutlich mehr als die Hälfte der Patienten ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren (19, 37). Über 80% der Melanom-Patienten mit Rezidiv sind innerhalb von fünf Jahren nach dessen Entdeckung nicht mehr am Leben (Tabelle 3-5) (20). So erklärt sich, dass in den Staging-Datenbanken mehr als die Hälfte aller Patienten mit einem Melanom im Stadium III nach 10 Jahren verstorben ist (Tabelle 3-6) (8, 36).

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Raten zum rückfallfreien Überleben und Gesamtüberleben für Patienten ab Rückfall bei malignem Melanom im Stadium III nach Resektion (20)

Tumorstadium	Patientenzahl (n)	5-Jahres-Rate-Rückfallfreies Überleben	5-Jahres-Gesamtüberleben nach Rückfall
IIIA	95	0,63	0,20
IIIB	155	0,32	0,20
IIIC	90	0,11	0,11
Stadium III gesamt	340	0,35	0,17

Tabelle 3-6: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit malignem Melanom im Stadium III, unabhängig von einer Resektion (8, 36).

Tumorstadium	Patientenzahl (n)	5-Jahres-Überlebensrate (±SD)	10-Jahres-Überlebensrate (±SD)
IIIA	1.196	0,78 ± 0,02	0,68 ± 0,02
IIIB	1.391	0,59 ± 0,02	0,43 ± 0,02
IIIC	720	0,40 ± 0,02	0,24 ± 0,02
Stadium III gesamt	3.307	0,61	0,48

SD: Standardabweichung.

Die S3-Leitlinie der AWMF zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms aus dem Jahr 2018 konsentiert ab dem Stadium III individuelle Therapieempfehlungen für Patienten nur im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen zu geben (2). Es wird empfohlen den Einsatz von adjuvanten Therapien hinsichtlich Nutzen und Nebenwirkungen für die Patienten sorgfältig abzuwägen.

In der Leitlinie wird sehr ausführlich die komplettierende Lymphknotendisektion für Patienten in der Zielpopulation diskutiert. Zwischenzeitlich hat eine größere randomisierte kontrollierte Studie gezeigt, dass die Prognose der Patienten nicht verbessert wird, aber viele Patienten durch postoperative Lymphödeme belastet werden (38). Möglicherweise wird in Anbetracht dieser Ergebnisse noch häufiger als zuvor auf eine sofortige komplettierende Lymphknotendisektion verzichtet (39).

Als Option schlägt die S3-Leitlinie der AWMF vor, dass zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstation eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden sollte: Drei befallene Lymphknoten, Kapseldurchbruch, Lymphknotenmetastase > 3 cm oder lymphogenes Rezidiv (2). Allerdings wird angemerkt, dass ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit für die Zielpopulation bisher nicht belegt worden ist.

Bezüglich der adjuvanten Chemotherapie wird mit hoher Evidenz empfohlen, Dacarbazin nicht in der adjuvanten Therapie des Melanoms zu verabreichen. Insgesamt wurden neun randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie ausgewertet. Keine Studie konnte einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigen (15, 40, 41).

Gleichermaßen empfiehlt die Leitlinie, eine Poly-Chemo-Immuntherapie mit Dacarbazin, Cisplatin, Vinblastin, Interleukin-2, IFN alfa-2b und Granulocyten Kolonie-Stimulierungs-Faktor zur adjuvanten Therapie nicht durchzuführen (2).

Ebenfalls kritisch bewertet die Leitlinie die Vakzinationstherapie, die in der adjuvanten Therapie des Melanoms außerhalb von klinischen Studien nicht verabreicht werden soll. Auch hier wurden neun randomisierte Studien ausgewertet, die insgesamt keinen signifikanten Vorteil für den Patienten ergaben (2).

Ebenfalls mit Empfehlungsgrad A, hohem Evidenzniveau und hoher Konsensstärke sollen die adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan, die unspezifischen Immunstimulanzien Levamisol und BCG, Bevacizumab sowie Mistelpräparate in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden (2).

Die AWMF-Leitlinie empfiehlt im AJCC-2009 Tumorstadium III, also der Zielpopulation unabhängig von der BRAF-V600-Mutation, eine adjuvante Interferontherapie anzubieten. Es gibt Ansätze für unterschiedliche Interferondosierungen, Schemata und Dauer der Interferontherapie; Metaanalysen zeigen hier keinen signifikanten Unterschied. Ebenfalls konnte kein deutlicher Vorteil für das Gesamtüberleben für die Zielpopulation gefunden werden; die NNT (Number needed to treat) wurde mit 29 berechnet (42, 43). Daraus wird abgeleitet, dass keine konkreten Interferonschema-Empfehlungen gegeben werden können. Bei den behandelten Patienten sei mit Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen zu rechnen, die unter Umständen die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Da zum Zeitpunkt der Abfassung der AWMF-Leitlinie die adjuvante Interferontherapie für die Zielpopulation die einzige zugelassene systemische Behandlung war, wird empfohlen, den Einsatz von Interferon-alpha mit den Patienten zu besprechen und gegenüber dem „beobachtenden Abwarten“ abzuwägen (2).

Patienten im Tumorstadium III kann laut AWMF-Leitlinie eine adjuvante Ipilimumab-Therapie angeboten werden (2). Hierbei sollen aber die schwerwiegenden Nebenwirkungen in die Abwägung der Therapieentscheidung mit einbezogen werden. In der Leitlinie wird auf die mangelnde Zulassung für Ipilimumab zur adjuvanten Therapie von Melanomen hingewiesen. Der Einsatz dieses Medikaments erfolge daher „off-label“ und entsprechend müssten folgende Kriterien berücksichtigt werden: Nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und fehlender Alternativ-Heilversuch.

Ipilimumab (Yervoy®) steht seit dem Jahr 2011 für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zur Verfügung. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch die Inhibition des „Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4“ (CTLA4) die T-Zell-vermittelte Immunantwort des

Körpers verstärken kann, ein Immun-Checkpoint-Inhibitor (44). Ipilimumab ist in den USA, allerdings nicht in der EU, für die adjuvante Therapie beim Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion seit Oktober 2015 zugelassen. Es zeigte sich eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (HR = 0,76; 95%-KI [0,64 – 0,89; p < 0,001) und ebenfalls ein Vorteil beim Gesamtüberleben (HR = 0,72; 95%-KI [0,58 – 0,88]; p = 0,001) (45).

Das Nebenwirkungsspektrum von Ipilimumab ist eher breit und kann immunvermittelte gastrointestinale, kutane, hepatische, neurologische oder endokrine Nebenwirkungen umfassen, die zum Teil schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können und einen Therapieabbruch erforderlich machen (44, 46).

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) reflektiert die Behandlungsoptionen für das Melanom in Stadium III nahezu identisch (Abbildung 3-2). Es ist eine individuelle Wägung zu treffen zwischen „beobachtenden Abwarten“ und einer Therapie mit Interferon-alpha.

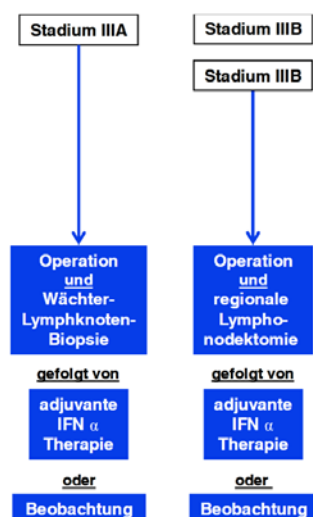


Abbildung 3-2: Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie 2014 für Melanome im Stadium III

Anmerkung zur Abbildung 3-2: Vermutlich ein Druckfehler: unten IIIC statt IIIB

Nicht in den deutschen Leitlinien erwähnt sind folgende therapeutische Entwicklungen:

Nivolumab

Nivolumab (Opdivo®) ist wie Ipilimumab ein monoklonaler Antikörper, der die T-Zell-Antwort aktiviert. Nivolumab aktiviert über die PD („Programmed Death“) 1-Rezeptor-Blockade die antitumorale Immunantwort (47).

Nivolumab wurde als adjuvante Therapie nach Resektion in den Tumorstadien IIIB, IIIC und IV im Vergleich zu Ipilimumab untersucht. Der primäre Endpunkt wurde erreicht, es zeigte eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (HR 0,65; 97,56%-KI [0,51 – 0,83; $p < 0,001$]) (48). Im Juli 2018 erfolgte eine Zulassungserweiterung von Nivolumab zur adjuvanten Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen (47).

Häufige Nebenwirkungen unter Nivolumab sind Fatigue, Hautausschlag, Pruritus, Diarrhoe und Übelkeit. Behandlungsbedingte CTCAE-Grad 3/4-Nebenwirkungen umfassten eine Erhöhung des Lipase-Spiegels, eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Anämie und Fatigue (48, 49).

BRAF-Inhibitoren

Die genaue prognostische Rolle von BRAF-Mutationen in Melanomen ist zwar nicht geklärt. Eine populationsbasierte Untersuchung an 912 Patienten, Stadium IIA und höher, zeigte ein dreifach höheres Sterberisiko in BRAF-Mutation positiven Patienten gegenüber negativen Patienten (50).

Mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib (EU-Zulassung 2012) und Dabrafenib (EU-Zulassung 2013) für die Behandlung des inoperablen oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation wurde in klinischen Studien erstmals eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Chemotherapie nachgewiesen (51, 52).

Ein klassenspezifischer Effekt der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren ist insbesondere das häufige Auftreten von hyperproliferativen kutanen Nebenwirkungen. Unter Dabrafenib wird bei etwa 10% das Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen/Keratoakanthomen beobachtet. Unter Vemurafenib wurden Plattenepithelkarzinome sogar bei etwa 20% der Patienten und Keratoakanthome bei 11% der Patienten beobachtet (53, 54). Weitere häufige Nebenwirkungen unter Dabrafenib umfassen Hyperkeratosen, Kopfschmerzen, Pyrexie, Arthralgie, Fatigue, Übelkeit, Papillome der Haut, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen. Gelegentlich wurde das Auftreten neuer primärer Melanome berichtet.

Unter Vemurafenib treten sehr häufig (eher hyperkeratotische) Hautrötungen, Arthralgien, Müdigkeit, Haarausfall und Übelkeit auf. Das Auftreten neuer Melanome wurde häufig berichtet. Eine Besonderheit unter Vemurafenib ist das sehr häufige Auftreten erhöhter Lichtempfindlichkeit (Photosensibilität) (40,7% der Patienten in der BRIM-3-Studie). Dies kann zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen (54-56).

Trotz hoher Ansprechraten in den klinischen Studien und deutlichen Vorteilen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, kann es im Therapieverlauf mit BRAF-Inhibitoren zur Resistenzentwicklung und damit einem weiteren Fortschreiten des Tumors kommen. Im Median betrug die Zeit bis zur Progression des Tumors in den Zulassungsstudien 6,9 bzw. 3,3 Monate für Dabrafenib- bzw. Vemurafenib-Monotherapie (54, 57). Die Mechanismen der Resistenzentwicklung sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Grundsätzlich scheinen Mutationen im BRAF-Gen keine maßgebliche Rolle zu spielen. Vielmehr scheint die Re-Aktivierung des MAPK-Signalweges über MAPK-abhängige Mechanismen von Bedeutung zu sein (28, 58). Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Resistenz nicht dauerhaft ist, sondern eine sog. *Rechallenge* möglich ist (59-62). Hierunter wird die erneute Wirksamkeit einer Therapie verstanden, die nach Entwicklung einer Wirkungsabschwächung oder Unwirksamkeit nach einer Pause wieder angesetzt wird.

Trametinib

Trametinib (Mekinist®) wurde am 25 August 2015 in der Kombinationstherapie mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation zugelassen. Am 27.08.2018 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf die adjuvante Therapie in Kombination mit Dabrafenib 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 die Spiegel an phosphoryliertem ERK und inhibiert somit den MAPK-Signalweg und hemmt das Tumorwachstum (31).

In der Phase-III-Studie (METRIC) beim metastasiertem Melanom zeigte sich ein signifikant höheres Ansprechen auf Therapie mit Trametinib gegenüber Chemotherapie (Dabrafenib und Paclitaxel: 22% versus 8%). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 4,8 Monaten für Trametinib versus 1,5 Monaten unter Chemotherapie ($p < 0,001$). Die 6-Monats-Überlebensrate war 81% im Trametinib-Arm versus 67% im Kontroll-Arm ($p = 0,01$) (63).

Zudem zeigte sich unter Trametinib bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Therapie mit Dacarbazin. Unter Trametinib zeigten sich für einige Funktionsskalen und Symptome des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens sogar Verbesserungen (64).

Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Trametinib umfassen Hautausschlag, Diarrhoe, Fatigue, periphere Ödeme, Übelkeit und akneiforme Dermatitis. Das Auftreten von Neoplasien der Haut, insbesondere kutane Plattenepithelkarzinome, wurde bislang unter Trametinib-Monotherapie nicht beobachtet (31, 63).

Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib

Die Kombination von einem BRAF-Inhibitor mit einem MEK-Inhibitor kann die Resistenzentwicklung deutlich verzögern und damit den antiproliferativen Therapieeffekt verstärken und zu einer nachhaltigen Hemmung des Tumorwachstums führen (27).

In der Phase-I/II-Studie beim metastasierten Melanom zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber Dabrafenib-Monotherapie hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben (9,4 Monate versus 5,8 Monate, $p < 0,001$) und der Rate kompletter oder partieller Remissionen (76% versus 54%; $p = 0,03$) (65). In der Phase-III-Studie COMBI-d lag das Ansprechen auf Therapie unter Dabrafenib/Trametinib bei 67% versus 51% unter Dabrafenib. Das progressionsfreie Überleben betrug in der ersten Zwischenanalyse 9,3 Monate unter Kombinationstherapie und 8,8 Monate unter Dabrafenib-Monotherapie (66). In einer späteren Auswertung lag das progressionsfreie Überleben bei 11,0 Monaten unter Kombinationstherapie versus 8,8 Monate unter Dabrafenib alleine. Das mediane Gesamtüberleben war im Dabrafenib/Trametinib-Arm deutlich länger als im Dabrafenib-Arm (25,1 Monate versus 18,7 Monate) (67). Nach fünf Jahren lebten 28% der Patienten mit Kombination, versus 13% mit Dabrafenib-Monotherapie (68).

Auch gegenüber Vemurafenib (COMBI-v-Studie) zeigte sich unter Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib ein überlegenes progressionsfreies Überleben (11,4 Monate versus 7,3 Monate; $p < 0,001$) und eine höhere Ansprechrate (64% versus 51%) im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie und eine 31%ige Reduktion des Sterberisikos ($HR = 0,69$; 95%-KI [0,53 – 0,89; $p = 0,005$]) (69).

Zudem wirkt sich die Kombinationstherapie positiv auf die kutanen Nebenwirkungen aus. Die kutanen Neoplasien treten unter Kombinationstherapie deutlich seltener auf als unter Monotherapie mit Dabrafenib oder Vemurafenib (65, 69).

Nach der erfolgreichen Entwicklung beim inoperablen metastasierten Melanom richtete sich weitere Forschung auf operable Melanome im Stadium III. Die Mortalität bei kutanen Melanomen im Stadium III, trotz potentiell kurativer Resektion, ist hoch. Es gibt Bedarf für therapeutische Konzepte, die ein Wiederauftreten des Tumors nach der Resektion verhindern. Es lag nahe, eine erfolgreiche Therapie bei der fortgeschrittenen Erkrankung klinisch als adjuvante Therapie nach Resektion einzusetzen und gegen die derzeitige zweckmäßige Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) zu untersuchen.

Die COMBI-AD Studie zeigte für die Zielpopulation beim ersten Datenschnitt (30. Juni 2017), dass bei 166 von 438 Patienten (38%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 248 von 432 Patienten (57%) im Placebo-Arm mindestens eines der Ereignisse zum rezidivfreien Überleben (RFS) aufgetreten war (HR = 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58], $p < 0,001$). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 53%. Damit war der primäre Endpunkt der Studie erreicht (70). Die vorab definierten RFS-Ereignisse waren lokales/regionales Rezidiv, Fernmetastase, zweites primäres Melanom oder Tod. Die Anzahl der für die Vermeidung eines Rezidivs zu behandelnden Patienten lag bei 5 (NNT = 5) (71). Die Ergebnisse für das Überleben ohne Fernmetastasen zeigten ebenfalls Vorteile für Kombinationstherapie (HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$), und die Mortalität konnte unter Dabrafenib + Trametinib um 43% gegenüber Placebo reduziert werden (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; $p = 0,0006$).

Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gegenüber dem beobachtenden Abwarten, wird die Kombinationstherapie aus Dabrafenib + Trametinib einen entscheidenden Betrag dazu leisten, den hohen ungedeckten Bedarf nach zielgerichteter adjuvanter Therapie von Patienten mit reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation zu decken.

Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) aus den USA vom 12. Juli 2018 in der Version 3.2018 für Melanome haben die adjuvante Therapie mit der Kombination Dabrafenib + Trametinib für Patienten mit BRAF-V600-Mutation und Lymphknotenmetastasen > 1mm bereits als Kategorie 1-Empfehlung aufgenommen (72).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer

Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Jahr 2014 lebten nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten etwa 96.558 Menschen mit malignem Melanom in Deutschland (5-Jahres-Prävalenz) (Tabelle 3-7) (73). Im gleichen Zeitraum verstarben jährlich 3.074 Patienten an dieser Erkrankung. Wie bereits oben berichtet betrug 2014 die relative 5-Jahres-Überlebensrate 91% für Männer und 94% für Frauen. Zu diesen hohen Überlebensraten trägt bei, dass mehr als die Hälfte der Melanome in einem noch frühen Tumorstadium (T1) erkannt und therapiert werden kann. Dieser Anteil hat sich seit 2008 nach den Angaben des RKI merklich erhöht. Dazu trägt das in 2008 eingeführte gesetzliche Früherkennungsprogramm bei (10).

Tabelle 3-7: Prävalenzen des malignen Melanoms im Jahr 2014 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (73)

Altersgruppe (Jahre)	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
Frauen				
0 - 44	2.155	4.377	6.412	10.423
45 - 54	2.005	4.075	6.086	10.017
55 - 64	1.750	3.486	5.195	8.437
65 - 74	1.987	3.958	5.834	9.309
über 75	2.151	4.334	6.452	10.800
Gesamt	10.049	20.232	29.982	48.991
Männer				
0 - 44	1.180	2.359	3.348	5.367
45 - 54	1.645	3.225	4.597	7.110
55 - 64	1.960	3.818	5.532	8.661
65 - 74	2.869	5.679	8.226	13.087
über 75	2.827	5.715	8.408	13.337
Gesamt	10.482	20.798	30.114	47.567
<i>Die n-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der n-vorhergehenden Jahre neu an Krebs erkrankt sind.</i>				

Bei 10.482 Männern und 10.049 Frauen wurde im Jahre 2014 ein malignes Melanom der Haut neu diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 60 Jahren, Männer erkranken im Mittel sieben Jahre später. Dem entspricht ein höheres Erkrankungsrisiko und

etwas höhere Erkrankungsraten von jüngeren Frauen (unter 55 Jahre) und deutliche höheren Erkrankungsraten älterer Männer über 55 Jahre (Abbildung 3-3) (Tabelle 3-8). Das Risiko, jemals an einem malignen Melanom zu erkranken, ist hingegen bei beiden Geschlechtern ähnlich hoch (Lebenszeitrisiko: Männer 2,1%; Frauen 2,0%). Für 2018 prognostiziert das RKI eine Zunahme der Neuerkrankungen auf 11.400 Männer und 10.500 Frauen (10). Dies entspricht einem Anteil von Frauen von 47,9%.

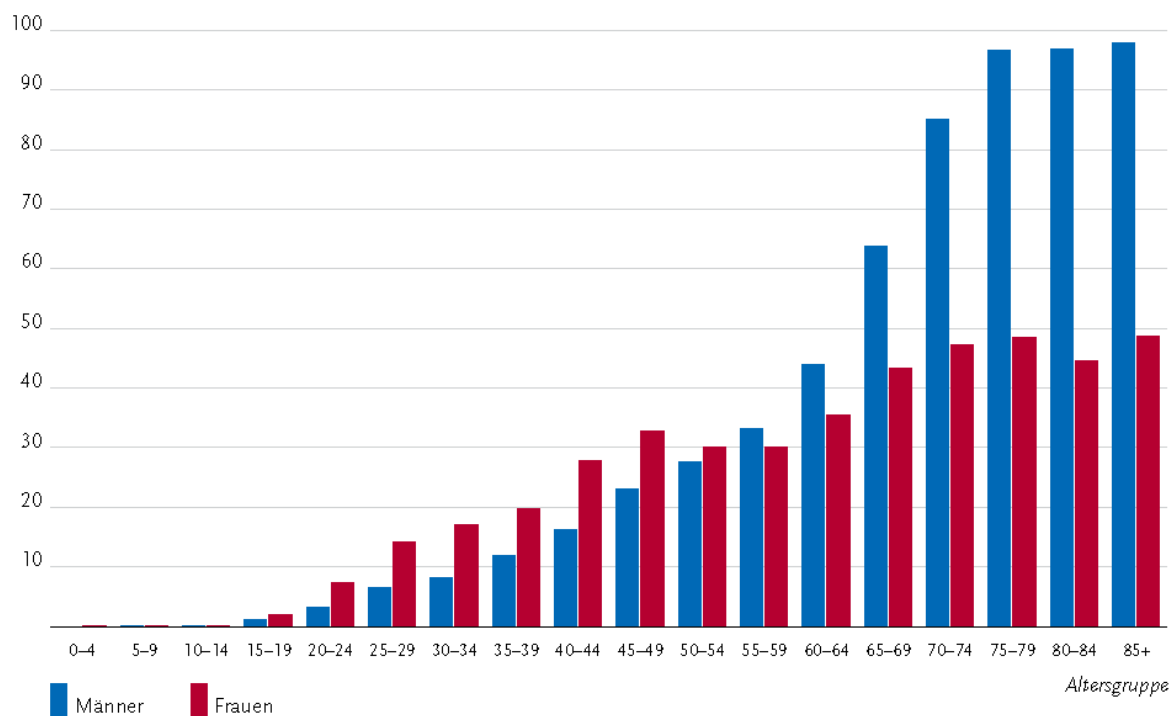


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2013/14 (10).

Tabelle 3-8: Inzidenzen des malignen Melanoms in den Jahren 2010 – 2014 nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten (74)

Diag- nose- jahr	Anzahl der Patienten mit Neuerkrankung am malignen Melanom nach Altersgruppen																Gesamt
	0 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85+	
Frauen																	
2010	6	77	261	398	433	546	990	1087	855	856	798	1006	1179	775	694	663	10.624
2011	2	30	233	422	452	569	934	1123	967	890	899	940	1209	909	745	720	11.044
2012	3	29	226	358	421	484	831	1095	1039	875	892	920	1203	899	662	729	10.666
2013	3	46	181	371	433	488	819	1154	996	877	926	899	1221	1033	643	721	10.811
2014	6	34	149	331	405	428	692	1061	1007	851	926	878	1129	1075	617	724	10.313
Männer																	
2010	4	43	91	154	243	355	531	726	740	897	1056	1585	1768	1146	753	402	10.494
2011	3	34	98	182	212	335	593	765	881	890	1163	1422	1929	1282	836	425	11.050
2012	6	21	74	144	201	279	493	742	874	876	1114	1278	1893	1429	826	495	10.745
2013	1	30	89	181	203	281	499	833	933	931	1092	1267	1913	1554	926	469	11.302
2014	4	16	60	152	206	276	408	776	929	942	1081	1149	1754	1736	846	582	10.917

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Basierend auf der Inzidenz des malignen Melanoms im Jahr 2014 (Männer: 10.917; Frauen: 10.313; insgesamt 21.230) und der Schätzung des RKIs für das Jahr 2018 (Männer: 11.400; Frauen: 10.500; insgesamt 21.900) ergibt sich ein Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms bei einer einfachen linearen Extrapolation von ca. 170 Patienten pro Jahr.

Tatsächlich ist die Anzahl der neuentdeckten Melanome von 2010 (21.118) bis 2014 (21.230) laut www.krebsdaten.de kaum angestiegen (74). Bei Anwendung z. B. einer linearen Regression für die Vorhersage würde diese geringe Steigerung fortgeschrieben. Die einfache lineare Extrapolation der RKI-Schätzung für 2018 stellt somit ein besonders pessimistisches Szenario dar.

Tabelle 3-9: Inzidenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2023.

	2014*	2018†	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr (Gesamt)	21.220	21.900	22.070	22.240	22.410	22.580	22.750
Frauen	10.310	10.500	10.548	10.595	10.643	10.690	10.738
Männer	10.910	11.400	11.522	11.645	11.767	11.890	12.012
* Zahlen des ZfKD im RKI für 2014 (75). Im Vergleich zur Tabelle 3-8 zeigt sich eine Differenz von 10 Fällen (3 Fälle bei den Frauen und 7 Fälle bei den Männern), der nicht weiter nachgegangen wurde. † Schätzung des RKI für 2018 (10) - Die kursiv gedruckten Angaben basieren auf der linearen Fortschreibung. Abkürzungen: RKI, Robert-Koch-Institut; ZfKD, Zentrum für Krebsregisterdaten							

Bei einer steigenden Inzidenz und gleichbleibenden Sterberaten kann von einem Anstieg der Prävalenz in den kommenden Jahren ausgegangen werden. Unter Zuhilfenahme der Prävalenzdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zeigt sich ein Anstieg der 5-Jahres- Prävalenz um linear 3.569 Patienten/Jahr für die Jahre 2004 (5-Jahresprävalenz: 60.861 am malignen Melanom erkrankte Personen) bis 2014 (96.548 am malignen Melanom erkrankte Personen) (73).

Grundsätzlich könnte es mit der Einführung neuer Therapien, die das Gesamtüberleben beeinflussen zu einer Abnahme der Letalität kommen. Dies könnte sich dann bei gleichbleibend steigender Inzidenz zunächst in einer Erhöhung der 5-Jahres-Prävalenz zeigen. Auch aufgrund der Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigenden Faktoren, veränderten Maßnahmen zur Früherkennung, verstärkten präventiven Maßnahmen und gesteigerter Awareness bleibt unsicher, ob die Trends hinsichtlich der Prävalenz, Inzidenz und Letalität bestehen bleiben.

Tabelle 3-10: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms pro Jahr bis 2023. Angegeben wird die geschätzte Anzahl der lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu am malignen Melanom erkrankt sind, in Deutschland.

	2013	2014	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl der Erkrankten pro Jahr	96.357 ¹	96.548 ¹	97.312	97.503	97.694	97.885	98.076	98.267
¹ ZfKD Datenbankabfrage am 17.08.2018 (73) <i>Die kursiv gedruckten Angaben basieren auf linearer Fortschreibung der Steigerung 2013/14. Durch die Wirksamkeit innovativer Therapien in Stadien III und IV kann diese höher liegen.</i>								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Da es sich bei der Indikation um die adjuvante Therapie nach einer potentiell kurativen lokalen vollständigen Resektion eines Melanoms handelt, kommen grundsätzlich zwei Subgruppen zur Betrachtung.

Subgruppe 1. Melanome, die im Stadium III neu entdeckt werden, resezierbar sind und auch potentiell kurativ vollständig reseziert werden.

Subgruppe 2. Melanome mit Rezidiv im Stadium III, die resezierbar sind und auch potentiell kurativ vollständig reseziert werden.

Für beide Gruppen gilt die Notwendigkeit einer histologisch bestätigten BRAF-V600-Mutation.

Beide Gruppen konnten in die Zulassungsstudie (Combi-AD) eingeschlossen werden. Das Verhältnis war 98,6% Patienten ohne vorbestehendes Melanom und 1,4% Patienten mit früherem Melanom im Stadium I oder II und nachfolgendem Lymphnoten-Rezidiv.

Subgruppe 1 - neu entdeckte Melanome im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation:

Im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Nivolumab hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Prozentsatz von 9,4% für den Anteil der zum Zeitpunkt der Melanom-Erstdiagnose im Stadium III befindlichen Patientinnen und Patienten übernommen (76). Auch das Robert-Koch-Institut veröffentlichte Prozentzahlen zu den Erstdiagnosen differenziert nach Stadien, allerdings nur nach Tumorgröße, T1 bis T4, woraus bestenfalls hypothetisch AJCC-Stadien abgeleitet werden können (10). Für die Jahre 2009/10, 2011/12 und 2013/14 waren die Anteile der höheren primär gefundenen Tumorgrößen (T3 und T4) jeweils unverändert. Ein Anhaltspunkt, dass durch die Früherkennungsmaßnahmen nicht proportional weniger spätere Stadien primär diagnostiziert werden. Eine Analyse von 61.685 Patienten mit Melanom aus 28 deutschen populationsbasierten Registern von 2002 bis 2011 zeigte, dass hier 9,4% der Erstdiagnosen ein Stadium III (nach UICC/TMN Kriterien) bei Primärdiagnose aufwiesen (77). Auch hier wurde bei Männern ein höherer Anteil der Erstdiagnosen im Stadium III gefunden als bei Frauen (Männer: 10,7%; Frauen: 8,0%) gefunden. Somit wäre bei 1.220 von 11.400 erwachsenen Männern ein Stadium III bei der Erstdiagnose eines Melanoms zu erwarten im Vergleich zu 840 von 10.500 erwachsenen Frauen. In der Summe wird daher von 2.060 Melanom-Erstdiagnosen im Jahr 2018 ausgegangen. Etwa 2,4% dieser Melanome sind laut Angaben aus der SEER-Datenbank (Tabelle 3-11) nicht resezierbar und entfallen somit aus der Zielpopulation (Tabelle 3-12), die sich somit auf 2.011 Patienten verringert. Allgemein kann angenommen werden, dass zwischen 42% und 46% der Melanom-Patienten BRAF-Mutation positiv sind (21, 22). Es verblieben bei Multiplikation der jeweils höchsten und niedrigsten Annahmen miteinander mithin 844 bis 925 Patienten für die Zielpopulation.

Es werden wohl auch heute noch nicht alle Melanom-Patienten auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation getestet. Da für diese Angabe keine aktuellen belastbaren Zahlen gefunden wurden, wird dieser Aspekt an dieser Stelle nicht näher betrachtet. Es erfolgt eine Darstellung des gesamten Potentials der Zielpopulation, wie bei grundsätzlich angewandtem Test. Weiterhin wird die Zahl der Patienten unter 18 Jahren in der Zielpopulation belassen. Das Melanom kommt als Rarität bei Kindern und Jugendlichen vor, aber es lagen keine belastbaren Daten für die Prävalenz des Stadiums III in dieser Population vor. Daher wurde auf eine Herausrechnung verzichtet.

Tabelle 3-11: Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien (Diagnosejahrgänge 1998 – 2012) und Anteil der resezierbaren und nicht-resezierbaren Tumore

Krankheitsstadium	Verteilung der Tumor-Stadien innerhalb des Stadiums III ^a	Anteil resezierbarer Tumore ^b	Anteil nicht-resezierbarer Tumore ^b
Stadium IIIA	25%	98,2%	1,8%
Stadium IIIB	44%	99,0%	1,0%
Stadium IIIC	31%	94,6%	5,4%
Gesamt Stadium III	100%	97,7%	2,4%

a: Tumorregister München 2013 (78)
b: SEER, entnommen aus dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Vemurafenib (Zelboraf®). (79)

Subgruppe 2 – Melanome mit einem Rezidiv im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation:

Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Erstdiagnosen (Subgruppe 1) wird die Patientenpopulation tendenziell etwas unterschätzt, da grundsätzlich auch Patienten mit Erstdiagnose mit zunächst resezierbarem Tumor im Stadium I, II oder III ein Rezidiv entwickeln können und damit in die Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gemäß Zulassung fallen können. Daher soll eine Abschätzung der Patienten mit Rezidiv erfolgen, die dieses in einem Stadium III, lokal mit befallenen Lymphknoten, resezierbar und ohne Fernmetastasen erleiden.

In der Studie Combi-AD wurden nur 1,4% Fälle der Subgruppe 2 eingeschlossen, obwohl diese für beide Subgruppen offenstand. Es findet sich nur wenig Literatur, ob ein rezidiertes Melanom im Stadium III operiert wird. Das Tumorregister München hat 12.650 Patienten mit Melanom aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2015 hinsichtlich Progression ausgewertet (80). Von diesen haben 1.901 (15,0%) einen Progress erlitten, der hier als Rezidiv gewertet wird. Davon trat in 1.523 Fällen (80,1% der Fälle mit Progress) der Progress als Fernmetastase auf, 96 Fälle waren nicht spezifiziert (80). Es bleiben von 770 loko-regionale Rezidiven insgesamt 282 Fälle, die ohne Metastasierung von allen Registerfällen über einen Zeitraum von 17 Jahren identifiziert werden. Es ist jedoch unklar, welcher Anteil dieser Rezidive tatsächlich als Stadium III gewertet werden kann und außerdem einer potentiell kurativen Resektion unterzogen wurde. Daher können diese Daten nicht zur Berechnung der Subgruppe 2 herangezogen werden.

Tatsächlich zeigen auch weitere prospektive Untersuchungen und Registerstudien: Rezidive des Melanoms treten selten in der Form auf, dass diese in die Definition eines potentiell kurativ resezierbaren Tumors im Stadium III passen. Die deutlich überwiegende Anzahl der Rezidive treten als Fernmetastase, als einzelner Lymphknoten oder nur dermal auf (81-83).

Die Prognose des Rezidivs ist dabei insgesamt schlecht. Im schwedischen Register traten bei loko-regionalen Rezidiven in 57,4% der Fälle innerhalb von acht Monaten Fernmetastasen auf (82).

Aufgrund dieser Unsicherheit wird das Verhältnis der Subgruppen 1 und 2 in der Combi-AD-Studie als Untergrenze herangezogen und dann die Kalkulation der Subgruppe 1 wiederholt. Das Ergebnis wären bei 1,4% der Fälle der Subgruppe 1 zwischen 12 und 13 Fälle pro Jahr.

Daraus ergibt sich eine jährliche Anzahl von 856 – 938 erwachsenen Melanom-Patienten in Deutschland im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation, die nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie erhalten können, berechnet für das Jahr 2018 (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung von Dabrafenib.

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Gesamt
Unterer Schätzwert	844	12	856
Oberer Schätzwert	925	13	938
<i>Es wird angenommen, dass alle Patienten auf eine vorhandene BRAF-V600-Mutation getestet werden</i>			

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	897 [856-938]	784 [748 – 820]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in den Vorgaben geforderte Nutzung der sog. „Kennzahlen und Faustformeln“ des Bundesministeriums für Gesundheit beruht noch auf dem Mikrozensus von 2011. Zu diesem Zeitpunkt waren 87,5% der Bevölkerung in einer gesetzlichen Krankenversicherung versichert. Inzwischen haben sich die Zahlen geringfügig verändert. So waren in 2017 72.229.000 Personen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (84). Der Bevölkerungstand in Deutschland betrug am 30.06.2017 82.665.600 Einwohner (85). Daraus ergäbe sich ein Anteil an GKV-versicherten Personen von 87,4%. Bei Ansatz der geforderten Berechnung ergibt sich bei Berücksichtigung dieses GKV-Anteils die Zielpopulation. Diese weist einen Mittelwert von 784 und eine Spannweite von 748 – 820 Melanom-Patienten mit BRAF-V600E/K-Mutation im Stadium III nach vollständiger Resektion auf.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	erheblich	784

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation wurde der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gleichgesetzt. Die Studienlage gilt für alle erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Auf Basis der Inzidenz (Subgruppe 1: neu erkrankte Personen) und über die Studienbeteiligung (Subgruppe 2: Rezidivfälle) des malignen Melanoms wurde eine Spannweite von 740 – 820 erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ermittelt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 - 3.2.2 wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Die Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation, zum therapeutischen Bedarf wurden den Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI, www.rki.de) und des Zentrums für Krebsdaten (ZfKD; www.krebsdaten.de) entnommen (10, 73-75).

Zu gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Medline auf der Suchplattform www.pubmed.gov. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert. Zudem wurde Literatur hinzugezogen, die dem pharmazeutischen Unternehmer zu den Fragestellungen bekannt war. In der Regel wurde Volltextliteratur herangezogen. Weiterhin wurde Lehrbuchwissen verwendet.

Zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 wurden die Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2017 zum Vergleich herangezogen, die als öffentliche Statistik auf den Seiten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zugänglich ist (84). Des Weiteren ging der aktuelle Bevölkerungstand zum 30.06.2017 ein, der über das Statistische Bundesamt (www.destatis.de) ermittelt wurde (85).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. DGHO. Melanom - Leitlinie 2014 [01.07.2015]. www.onkopedia.com. Zugriff am 20.08.2018.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1 - Juli 2018. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Zugriff am 14.08.2018.
3. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994;102(5):695-9.
4. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer.* 1990;66(2):387-95.
5. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(3):459-68.
6. Braun-Falco OP, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie.* 5. Auflage ed: Springer Verlag; 2005.
7. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14(5):280-90.
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
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. Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. www.krebsdaten.de.
11. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2370-80.
12. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, Schafer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008;248(6):949-55.
13. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2005;365(9460):687-701.
14. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*. 2009;16(3):248-55.
15. Hill GJ, 2nd, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer*. 1981;47(11):2556-62.
16. Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene*. 2003;22(20):3138-51.
17. Trantum BL, Dixon D, Quagliana J, Neidhart J, Balcerzak SP, Costanzi JH, et al. Lack of benefit of adjunctive chemotherapy in stage I malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep*. 1987;71(6):643-4.
18. Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant immunotherapy of melanoma and development of new approaches using the neoadjuvant approach. *Clin Dermatol*. 2013;31(3):237-50.
19. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol*. 2016;8:109-22.
20. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3042-7.
21. Heinzerling L, Baiter M, Kuhnappel S, Schuler G, Keikavoussi P, Agaimy A, et al. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2833-41.
22. Schlaak M, Bajah A, Podewski T, Kreuzberg N, von Bartenwerffer W, Wardelmann E, et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):708-16.

23. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012;10:85.
24. Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y, Perrotta R, Libra M, McCubrey JA, et al. Melanoma: molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *Int J Oncol.* 2009;34(6):1481-9.
25. 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.
26. 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.
27. Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(4):559-70.
28. Poulidakos PI, Rosen N. Mutant BRAF melanomas--dependence and resistance. *Cancer Cell.* 2011;19(1):11-5.
29. Shi H, Moriceau G, Kong X, Koya RC, Nazarian R, Pupo GM, et al. Preexisting MEK1 exon 3 mutations in V600E/KBRAF melanomas do not confer resistance to BRAF inhibitors. *Cancer Discov.* 2012;2(5):414-24.
30. Poulidakos PI, Solit DB. Resistance to MEK inhibitors: should we co-target upstream? *Sci Signal.* 2011;4(166):pe16.
31. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand August 2018.
32. Eggermont AMM, Suciú S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005;366(9492):1189-96.
33. Kirkwood J, G. Ibrahim J, K. Sondak V, Richards JM, E. Flaherty L, Ernstoff M, et al. High- and Low-Dose Interferon Alfa-2b in High-Risk Melanoma: First Analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(12):2444-58.
34. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *Journal of Clinical Oncology.* 1996;14(1):7-17.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. *BAnz. Nr. 37 (S 871) vom 06.03.2008.* 15. November 2007.
36. Nading MA, Balch CM, Sober AJ. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(3):142-7.

37. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*. 2016;55:111-21.
38. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211-22.
39. Redaktionell (2017). Melanom: Lymphknoten-dissektion in Studie erneut ohne Einfluss auf Überleben. *Dtsch Arztebl online*. Abgerufen am 14.08.2018 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/76240/Melanom-Lymphknotendissektion-in-Studie-erneut-ohne-Einfluss-auf-Ueberleben>].
40. Lejeune F, Macher E, Kleeberg U, Rumke P, Prade M, Thomas D, et al. An assessment of DTIC versus levamisole or placebo in the treatment of high risk stage I patients after surgical removal of a primary melanoma of the skin. A phase III adjuvant study. EORTC protocol 18761. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*. 1988;24(Suppl 2):S81-S90.
41. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 1982;307(15):913-6.
42. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24.
43. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):493-501.
44. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Yervoy. Stand Mai 2018.
45. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.
46. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691-7.
47. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml. Stand Juli 2018.
48. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1824-35.
49. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.

50. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Krickler A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):359-68.
51. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
52. 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.
53. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(15_suppl):9013.
54. 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.
55. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *The Lancet Oncology.* 2014;15(4):436-44.
56. Stafford R, Farrar MD, Kift R, Durkin MT, Berry JL, Webb AR, et al. The impact of photosensitivity disorders on aspects of lifestyle. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):817-22.
57. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand August 2018.
58. 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.
59. Paulson KG, Thompson JA. A second chance for success with BRAF and MEK inhibitors in melanoma. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):418-9.
60. Rogiers A, Wolter P, Bechter O. Dabrafenib plus trametinib rechallenge in four melanoma patients who previously progressed on this combination. *Melanoma Res.* 2017;27(2):164-7.
61. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):464-72.
62. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer.* 2018;91:116-24.

63. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.
64. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P, et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol.* 2014;25(3):700-6.
65. 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.
66. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-88.
67. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-51.
68. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):667-73.
69. 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.
70. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
71. Novartis Pharma GmbH. COMBI-AD: A Phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. Zusatzauswertung zum 1. Datenschnitt.
72. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma, Version 3.2018 – July 12, 2018. www.nccn.org. Zugriff am 30. Juli 2018.
73. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut in Berlin. Prävalenz Malignes Melanom der Haut in Deutschland 2010 - 2014. www.krebsdaten.de. Zugriff am 17.08.2018.
74. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut in Berlin. Inzidenz Malignes Melanom der Haut in Deutschland 2010 - 2014. www.krebsdaten.de. Zugriff am 17.08.2018.

75. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut in Berlin. Inzidenz Malignes Melanom der Haut in Deutschland - 2014. www.krebsdaten.de. Zugriff am 20.08.2018.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 540. Nivolumab (Melanom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). A17-27. Stand 13.09.2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1963/2017-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-295.pdf. Zugriff am 21.08.2018.
77. Schoffer O, Schulein S, Arand G, Arnholdt H, Baaske D, Bargou RC, et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002-2011. BMC Cancer. 2016;16(1):936.
78. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild. <http://tumorregister-muenchen.de>. Erstellungsdatum 05.06.2013. Datenbankstand 30.04.2013. .
79. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelbroaf®). Modul 3A. 17.02.2012. Zugriff am 22.08.2012.
80. Tumorregister München. ICD-10 C43: Malignes Melanom Survival. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC43_G-ICD-10-C43-Malignes-Melanom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. Zugriff am 17.08.2018.
81. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):939-46.
82. Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H, Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(9):1468-74.
83. Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(3):516-24.
84. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/161019_BMG_DdGW.pdf. Zugriff am 20.08.2018.
85. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2017.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)*	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Kontinuierlich für zwölf Monate:		
		1x täglich 2 mg Trametinib (QD)	365	365
		2x täglich 150 mg Dabrafenib (BID)	730	365
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaptation der Nachsorge	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
*Abbruch bei Auftreten von Rezidiven oder inakzeptabler Toxizität QD = Einmal tägliche Dosierung; BID = Zweimal tägliche Dosierung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-15 weist die Angaben auf zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Zulassung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation für die adjuvante Melanom-Therapie über einen Zeitraum von 12 Monaten erfolgen, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder bei inakzeptabler Toxizität. Daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen (1).

Die Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und der Dauer der Behandlungen wurden den entsprechenden Fachinformationen zu Trametinib und Dabrafenib entnommen. So wird Trametinib einmal täglich oral verabreicht und Dabrafenib zweimal täglich oral (1, 2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Kontinuierlich für zwölf Monate: 1x täglich 2 mg Trametinib (QD) 2x täglich 150 mg Dabrafenib (BID)	365
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaption der Nachsorge	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dabrafenib als Kombinations-therapie mit Trametinib	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	365	Trametinib: 2 mg einmal täglich Dabrafenib: 150 mg zweimal täglich	365 DDD 1x täglich 2 mg entspricht 365 Filmtabletten, ergo 730 mg Trametinib Jahresverbrauch im Durchschnitt 365 DDD 2x täglich 150 mg entspricht 730 Gaben, ergo 109,5 g Dabrafenib Jahresverbrauch im Durchschnitt
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	365	Patienten-individuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risiko-adaptation der Nachsorge	-
DDD = Daily Defined Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und pro Patient.

Die Festlegung der definierten Tagesdosis (defined daily dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation entnommen (3).

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses) führt 2 mg als Angabe zu Trametinib auf. Gemäß Fachinformation entspricht dies der empfohlenen täglichen Dosierung in Mono- oder Kombinationstherapie für einen Erwachsenen: 1 x 2 mg Trametinib (2). Die DDD für Dabrafenib beträgt 0,3 g, dies ist identisch mit der Dosierungsangabe für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (2 x 150 mg Dabrafenib) (1).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand Lauer Taxe, Abruf vom 07. August 2018)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Trametinib: 4.631,63 € (2 mg Filmtabletten, 30 Stück)	4.328,63 € (Rabatte: 1,77 €; 324,21 €)
	Dabrafenib: 6.185,83 € (75 mg Hartkapseln, 120 Stück)	5.779,38 € (Rabatte: 1,77 €; 434,78 €)
Beobachtendes Abwarten	k.A.	k.A.
¹ Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 ² Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-18 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Bei der Ermittlung der Kosten wurden folgende gesetzliche Rabatte auf den Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 (1,77 €)
- Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V (7% des Herstellerabgabepreises)

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Der Apothekenabgabepreis von MEKINIST® bei einer Packungsgröße von 30 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 2 mg pro Filmtablette beträgt 4.631,63 €(inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für MEKINIST® von 4.328,63 €für die GKV.

Der Apothekenabgabepreis von TAFINLAR® bei einer Packungsgröße von 120 Hartkapseln und einer Wirkstärke von 75 mg pro Hartkapseln beträgt 6.185,83 €(inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für TAFINLAR® von 5.779,38 €für die GKV.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder

Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Echokardiographie 33020	4	4
		Gamma-GT 32071	6	6
		GOT (AST) 32069	6	6
		GPT (ALT) 32070	6	6
		Serum-Kreatinin-Wert	12	12
		Gynäkologische Grundversorgung 08220	2	2
Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex 03331	2	2		
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaption der Nachsorge	patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaption der Nachsorge	patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaption der Nachsorge
GKV = gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor der Einnahme von Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Es wird davon ausgegangen, dass diese Testung regelmäßig bei Patienten mit Melanom im Stadium III erfolgt und daher unabhängig von der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Zum Zweck der Kostenerhebung wird davon ausgegangen, dass Dabrafenib in Kombination mit Trametinib von Ärzten im Fachbereich Dermatologie verabreicht wird. Das Alter der Patienten kann über oder unter 60 Jahre liegen. Daher sind die altersentsprechende Behandlungspauschale des dermatologischen Facharztes (10211 oder 10212) und die Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an. Da diese Leitungspositionen / Kostenanteile unabhängig von der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, werden sie nicht gesondert ausgewiesen.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Gemäß der Fachinformation zu Trametinib sind regelmäßig folgende diagnostische Maßnahmen zu erbringen (Fachinformation Mekinist):

- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden.
- Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.
- Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren.

Die LVEF wird mittels Echokardiographie des Herzens bestimmt (EBM-Ziffer: 33020) und fällt je Sitzung an (insgesamt 4-mal pro Jahr). Die Blutdruckbestimmung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden. Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte. Allerdings fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einmal pro Monat (32069, 32070) an.

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

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen auf kutane Plattenepithelkarzinome (cuSCC) vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich

während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

- Eine Überwachung auf andere Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.
- Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme alle 3 Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/des Abdomens alle 6 Monate
- Rektale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen.
- Das große Blutbild sowie Blutchemie sollten wie klinisch indiziert bestimmt werden.
- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden (Annahme: monatliche Kontrolle).
- Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.
- Es wird empfohlen, bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten, nach Beginn der Behandlung mit Trametinib die Leberfunktion alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.

Dermatologische Untersuchungen auf Hautläsionen im Allgemeinen sowie neue primäre maligne Neoplasien, wie kutane Plattenepithelkarzinome oder (Zweit-)Melanome sind Bestandteil der Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) und wird nicht gesondert abgerechnet.

Der rektale Untersuchungskomplex fällt zweimal vor und nach Therapie an (03331), ebenso die gynäkologische Grundversorgung (08220). Letztere ist nicht explizit gefordert, außerdem ist eine regelmäßige gynäkologische Vorsorge Untersuchung unabhängig von einer adjuvanten Melanom-Therapie für die Patientinnen im entsprechenden Alter angezeigt. Daher wurde diese nicht zusätzlich berücksichtigt.

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

Es wird angenommen, dass die ophthalmologischen Symptome anamnestisch überprüft werden und keine Überweisung zum Augenarzt nötig ist. Daher fallen keine zusätzlichen Kosten für diese Leistung an.

Das Thorax-Abdomen-CT wird regelmäßig im Rahmen der Behandlung / Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt, unabhängig von der Art der Therapie, und ist daher nicht als gesondert aufgeführt.

Beobachtendes Abwarten

Aus den AWMF-Leitlinien zum malignen Melanom lassen sich Empfehlungen für Nachsorge der Zielpopulation ableiten, die das beobachtende Abwarten umschreiben. Laut Leitlinie sollte für Melanom-Patienten eine risikoadaptierte Nachsorge, je nach Stadium vom I bis IV, über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen. In den Leitlinien findet sich keine Differenzierung der Nachsorge in Abhängigkeit, ob eine adjuvante Maßnahme angeschlossen wurde oder nicht. Für das Stadium III (alle Substadien) sind in den ersten drei Jahren für alle drei Monate Vorstellungstermine vorgesehen.

Diese beinhalten u. a. für die Zielpopulation:

- Alle drei Monate: Gezielte Anamnese, die Inspektion des gesamten Integuments sowie Palpation der Primärnarbe, In-transit- und Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen.

Die Kosten für die körperliche Untersuchung sind im EBM im Wesentlichen in der ärztlichen Grundpauschale enthalten, die um Zuschläge für die Behandlung chronisch Kranker oder von Tumorpatienten ergänzt werden kann. Es liegen keine exakten Daten für die übliche Abrechnung vor. Eine realistische Schätzung dürfte bei 25 Euro pro Quartal liegen.

- Alle drei Monate: Tumormarker, S100B. Die Kosten für die Analyse des Tumormarkers liegen nach EBM 32405 bei 22,80 Euro.
- Alle drei Monate: Die Sonographie der Exzisionsnarbe des Primarius, der In-transit-Straße sowie des loko-regionalen Lymphknotengebietes und ggf. weitere Stationen.

Die Kosten für diese Untersuchung sind nach EBM nicht exakt darlegbar, da die Untersuchung nach Körperregion differenziert vergütet wird und je nach Lokation des Primarius auch mehrere Regionen betroffen sein können. Als Kostenbeispiel sei genannt: EBM 33042: Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren, je Sitzung: 16,53 €

- Alle sechs Monate: Routinemäßiger Einsatz einer Schnittbildgebung, z. B. der Ganzkörper-Computertomographie, die eine sehr sensible Untersuchungsmethode darstellt, mit der bereits kleine Metastasen ab 2 – 4 mm entdeckt werden können.

Die Kosten für ein Ganzkörper-CT setzen sich aus verschiedenen EBM-Ziffern zusammen, da derzeit keine direkte Ziffer für die Ganzkörper-Untersuchung existiert. Die einzelnen Organe werden durch die Ziffern: 34310, 34320, 34321, 34322, 34330, 34341, 34342, 34350 und 34351 abgebildet, dazu kommt jeweils die Ziffer 34343 für eine kontrastmittelgestützte Untersuchung. Die Gesamtausgaben liegen dann bei 1.772,47 Euro. Es können noch Spezialaufnahmen hinzukommen, aber auch Aufnahmen entfallen.

Es wird davon ausgegangen, dass die individuelle Risikoadaptation zwar auch bei Patienten in den verschiedenen Unterstadien des Stadiums III zutrifft, aber im Mittel der Empfehlung der Leitlinie gefolgt wird, auch wenn dieser kaum Evidenz unterliegt.

Es gibt keinen internationalen Konsens über die Nachsorge. In anderen Schemata wird zusätzlich im ersten Jahr ein MRT des Schädels empfohlen (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit,
Stand EBM KBV 01 - 2018

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren) (33020)	28,66 €
Gamma-GT (32071)	0,25 €
GOT (AST) (32069)	0,25 €
GPT (ALT) (32070)	0,25 €
Serum-Kreatinin (32066)	0,25 €
Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex (03331, alternativ: 08333)	9,06 €
GKV = gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM wurden am 23.01.2018 der online-Version des EBM-Katalogs (<http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>; Berlin, Stand 01.01.2018, erstellt am 16.01.2018) entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Echokardiographie 33020	114,64 €	89.877,76 €
		Gamma GT 32071	1,50 €	1.176,00 €
		GOT (AST) 32069	1,50 €	1.176,00 €
		GPT (ALT) 32070	1,50 €	1.176,00 €
		Serum-Kreatinin-Wert 32066	3,00 €	2.352,00 €
		Prokto-/ Rektoskopischer Untersuchungskomplex 03331	18,12 €	14.206,08 €
		Patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaptation der Nachsorge		
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaptation der Nachsorge		
GKV = gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für

jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	123.096,72 € (52.640,67 € für Trametinib + 70.315,79 € für Dabrafenib + 140,26 € ärztliche Leistungen)	96.507.825 €
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaption der Nachsorge	Patientenindividuell unterschiedlich im Sinne einer individuellen Risikoadaption der Nachsorge
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden und alle Patienten weder die Therapie abbrechen, noch ein Rezidiv erleiden			

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

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie werden die Kosten pro Therapietag ermittelt und für das Jahr entsprechend extrapoliert.

Eine Packung Trametinib 2 mg mit 30 Tabletten verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 4.326,63 €. Dies entspricht 144,22 € pro Filmtablette. Da die empfohlene Tagesdosierung 2 mg beträgt, muss pro Behandlungstag 1 Tablette (2 mg) eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten von 144,22 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von rund 52.641 € pro Patient.

Eine Packung Dabrafenib 75 mg enthält 120 Hartkapseln und verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 5.779,38 €. Dies entspricht 48,16 € pro Hartkapsel. Da die empfohlene Tagesdosierung 300 mg beträgt, müssen pro Behandlungstag vier Hartkapseln (75 mg) eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten von 192,65 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von rund 70.316 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für die Kombinationstherapie von Trametinib mit Dabrafenib sind in Tabelle 3-21 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe auf 140,26 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich somit folgende Kosten pro Patient pro Jahr: 123.097 € pro Patient pro Jahr.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt wurden für die GKV-Population für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 784 Patienten geschätzt. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib von 96.507.825 €

Da davon auszugehen ist, dass alle Patienten in der Zielpopulation in der GKV einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erfahren, ergeben sich somit für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen GKV-Kosten in derselben Höhe.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der derzeitigen Versorgungssituation stehen für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Hochrisiko-Melanom (Stadium III) nach kompletter Resektion drei Optionen zur Verfügung. Zunächst das beobachtende Abwarten, dann der abzuwägende patientenindividuelle Einsatz von Interferon-alpha, gemäß

Leitlinienempfehlung. Seit Juli 2018 besteht zusätzlich die Zulassung für Nivolumab in dieser Indikation (5), derzeit ohne AWMF-Leitlinienempfehlung (6). Daten über konkrete Anteile dieser therapeutischen Optionen oder anderer Therapieversuche liegen nicht vor. Es ist davon auszugehen, dass sich die neu zugelassene Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie von Ärzten und Patienten als präferierter Standard bei der Behandlung der Zielpopulation etablieren kann und der Mehrzahl der Patienten diese Therapie angeboten werden wird.

Kontraindikation für die Anwendung von Trametinib und Dabrafenib ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel (1, 2). Eine Überempfindlichkeit gegenüber Trametinib und Dabrafenib trat in der Studie COMBI-AD nur äußerst selten auf und führte in 0,46% der Fälle zum Therapieabbruch (7).

Die unerwünschten Ereignisse unter der Therapie mit Trametinib und Dabrafenib sind in der Regel gut kontrollierbar. Im Rahmen der Studie COMBI-AD wurde die auf ein Jahr angesetzte adjuvante Behandlung mit Trametinib und Dabrafenib bei 26% der Probanden wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Bei der Bewertung der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sollte in Betracht gezogen werden:

- Bei der adjuvanten Therapie liegt eine besondere Konstellation vor: Unerwünschte Ereignisse sind für den Patienten während der Therapie spürbar, nicht jedoch die beabsichtigte Wirkung, z. B. der potentiell kurative Effekt. In der COMBI-AD-Studie kam hinzu, dass Patienten und Ärzten unbekannt war, wie weit und ob überhaupt diese adjuvante Therapie wirksam ist. Da nun die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie bestätigt wurde, ist es möglich, dass die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Versorgungsrealität niedriger ist.
- Führende Gründe für den Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Combi-AD-Studie waren Fieber und Schüttelfrost. Diese sind in der Versorgungsrealität mittels des in der Fachinformation beschriebenen Pyrexienmanagement oft gut beherrschbar und müssen nicht zum Abbruch der Therapie führen (8).

Insgesamt wird nur ein Teil der Patienten der Zielpopulation gemäß den in Modul 3.3.5. getroffenen Annahmen für 12 Monate die Kombinations- oder die Vergleichstherapie erhalten. In der COMBI-AD Studie beendeten 37% der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm die Therapie vor Ablauf der 12-monatigen Behandlungsdauer. 5% davon weil sie wieder erkrankt waren. Im Placebo-Arm, die dem „Beobachtenden Abwarten“

entspricht, beendeten 47% der Patienten vorzeitig die Therapie, hier 41% wegen eines Erkrankungsrezidivs (7). Die Mehrzahl der Wiedererkrankungen trat als Fernmetastasierung auf und ist mit entsprechend komplexen chirurgischen und pharmakologischen Folgetherapien einhergegangen (9), die in der Studie nicht als Einzelkosten erfasst wurden. Die realen Kosten für beide betrachteten therapeutischen Alternativen weichen vermutlich relevant von der Berechnung für eine hypothetische Jahrestherapie, gemäß 3.3.5., ab. Diese Perspektive wird hier nicht vertieft.

Nach den Angaben des klinischen Studienberichts der COMBI-AD Studie erhielten die Patienten im Durchschnitt 251,32 mg Dabrafenib pro Tag bei einer durchschnittlichen Therapiezeit von 8,2 Monaten (7). Bei Trametinib lag die Durchschnittsdosis bei 1,81 mg pro Tag bei einer mittleren Therapiedauer von 8,3 Monaten. Wenn man diese Ergebnisse als Basis für einen zu erwartenden Verbrauch hochrechnet, so ändern sich die voraussichtlichen Medikationskosten pro Patient und für die GKV: Die Jahrestherapiekosten für Dabrafenib (251,32 mg über 8,2 Monate) lägen bei 40.252,35 € die für Trametinib (1,81 mg über 8,3 Monate) bei 32.950,86 € zusammen also 73.203,21 € Hinzu kommen die Kosten für ärztliche Leistungen, die sich entsprechend der kürzeren Therapiedauer verringern. Es entfällt im Mittel mehr als eine Kontrolluntersuchung. Bei Herausnahme nur einer Kontrolle verringern sich die Kosten auf 98,98 € In der Konsequenz ändern sich die Gesamtkosten für die adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib auf durchschnittlich 73.302,20 € pro Patient und 57.468.921 € für alle Patienten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben beschriebenen Zahlen der dauerhaft mit Dabrafenib und Trametinib behandelten Patienten ergibt sich mit den Jahrestherapiekosten pro Patient von 73.302 € und für die gesamte Patientengruppe Jahrestherapiekosten in der GKV von 57.468.921 €

In den Betrachtungen wird unterstellt, dass alle Patienten eine Testung auf eine BRAF-V600-Mutation erhalten. Praktisch ist diese 100%-Quote allerdings unrealistisch. Die Leitlinien der AWMF empfehlen z. B. eine solche Testung derzeit erst ab einem Stadium III B, dies entspräche etwa 75% der Population der Patienten im Stadium III. Es handelt sich somit um einen theoretischen Maximalwert, der angenommen wird, da mit der Zulassung einer therapeutischen Option mit nachgewiesener Wirksamkeit auch im Stadium III A, im Versorgungsalltag auch diesen Patienten der Test angeboten werden dürfte.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen zu Mekinist® und Tafinlar® entnommen. Epidemiologische Angaben wurden gemäß Abschnitt 3.2.3 erhoben.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten entstammen folgenden Quellen:

- Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (http://wido.de/amtl_atc-code.html).
- Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Steuer mit dem Informationsstand 07.08.2018.
- Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM):

<http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>; Berlin, Stand 2018/1, erstellt am 16.01.2018.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand August 2018.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand August 2018.
3. WiDo. ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex (Methodik und Liste der ATC-Codes mit DDD). 2018.
4. Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):516-24.
5. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml. Stand Juli 2018.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1 - Juli 2018. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Zugriff am 14.08.2018.
7. Novartis Pharmaceuticals Corporation. COMBI-AD: A Phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADJUVANT treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. Clinical Study Report, p01. 2017 Oct 12.
8. Knispel S, Zimmer L, Kanaki T, Ugurel S, Schadendorf D, Livingstone E. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):73-87.
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-23.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Dabrafenib sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Dabrafenib entnommen (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Anforderungen an die Behandlungsdauer (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei einem Rezidiv oder inakzeptabler Toxizität.

Die empfohlene Dosis von Dabrafenib, in Kombination mit Trametinib, beträgt 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Die empfohlene Trametinib-Dosis in Kombination mit Dabrafenib beträgt 2 mg einmal täglich.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen und Notfallmaßnahmen

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

Dosisanpassungen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24).

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

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

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

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-23 bzw. Tabelle 3-24 enthalten.

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisreduktionen

Dosisstufe	Dabrafenib-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Trametinib	Trametinib-Dosis* nur bei Anwendung in Kombination mit Dabrafenib
Anfangsdosis	150 mg zweimal täglich	2 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	100 mg zweimal täglich	1,5 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	75 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	50 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Eine Reduktion der Dabrafenib-Dosis unter 50 mg zweimal täglich wird weder für die Monotherapie noch in Kombination mit Trametinib empfohlen. Eine Reduktion der Trametinib-Dosis unter 1 mg einmal täglich in Kombination mit Dabrafenib wird nicht empfohlen.		
* Dosierungsangaben für die Trametinib-Monotherapie siehe Fachinformation von Trametinib, Dosierung und Art der Anwendung		

Tabelle 3-24: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse
(Adverse event, AE)

Grad (CTC-AE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib bei Anwendung in Kombination mit Trametinib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
* Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0"	

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Schema wie die De-Eskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte 150 mg zweimal täglich nicht überschreiten.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Pyrexie, Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären

Auswurffrac­tion (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Ausnahmen bezüglich Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen (bei denen nur die Dosis eines der beiden Arzneimittel reduziert werden muss)

Pyrexie

Wenn Dabrafenib allein oder in Kombination mit Trametinib gegeben wird, muss die Behandlung mit Dabrafenib unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38,5$ °C beträgt (siehe Tabelle 3-24 für Empfehlungen zur Dosisanpassung). Die Behandlung mit Trametinib sollte in gleicher Dosis weitergeführt werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend waren. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden.

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

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, sollte vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Linksventrikuläre Auswurffrac­tion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, die absolute Abnahme der LVEF > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert beträgt und Auswurffrac­tion unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate

gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

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

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Falls Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden. Dabrafenib sollte als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

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

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

Neue maligne Erkrankungen

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

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei Patienten, die mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden Fälle von cuSCC einschließlich Keratoakanthom berichtet. In der Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) zur adjuvanten Melanom-Therapie entwickelten 1 % (6/435) der Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und 1 % (5/432) der Patienten, die Placebo erhielten, ein cuSCC. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines cuSCC betrug im Kombinationsarm der Studie zur adjuvanten Behandlung ungefähr 18 Wochen beziehungsweise 33 Wochen im Placebo-Arm.

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

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

Neue primäre Melanome

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

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

In-vitro-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen. Über mit RAS assoziierte maligne Erkrankungen wurde in klinischen Studien berichtet, sowohl bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) als auch bei Dabrafenib sowohl in der

Monotherapie (Pankreaskarzinom, Adenokarzinom der Gallenwege) als auch in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom).

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

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

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

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und tödlich verlaufender Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in den Phase-III-Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom und der Phase-II-Studie beim NSCLC aufgetreten. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Sehstörungen

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

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

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

Pyrexie

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

Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht. In der Phase-III-Studie BRF115532 zur adjuvanten Therapie des Melanoms waren Häufigkeit und Schwere der Pyrexie im Studienarm mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib höher (67%; 6 % der Grade 3/4) als im Placebo-Arm (15%; <1 % vom Grad 3).

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf $\geq 38,5$ °C steigt (siehe Tabelle 3-24 für Empfehlungen zur Dosisanpassung). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann Dabrafenib erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend waren. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung für Trametinib erforderlich.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

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

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib allein behandelten Patienten und bei ≤ 1 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten identifiziert. Die beobachteten Fälle waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde berichtet. Die Serum-Kreatinin-

Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Therapie mit Dabrafenib wie klinisch geboten unterbrochen werden. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Hepatische Ereignisse

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

Bluthochdruck

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Über Pneumonitis oder ILK wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib. Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, kann die Dabrafenib-Therapie mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 24 % der Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderte keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktionen. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Rhabdomyolyse

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

Pankreatitis

In der Studie zur adjuvanten Therapie des Melanoms wurde bei <1 % (1/435) der Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, über Pankreatitis berichtet, und bei keinem Patienten, der Placebo erhielt. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei

einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE)

Nach Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Trametinib und Dabrafenib müssen bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Gastrointestinale Störungen

Es wurde bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnahmen, über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

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

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

Die Anwendung von 600 mg Rifampicin (einem Induktor von CYP3A4/CYP2C8) einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte bei wiederholter Gabe zu einer Abnahme der C_{\max} (27 %) und der AUC (34 %) von Dabrafenib. Für Hydroxy-Dabrafenib wurde keine relevante Änderung der AUC festgestellt. Für Carboxy-Dabrafenib gab es einen Anstieg der AUC von 73 % und für Desmethyl-Dabrafenib eine Verringerung der AUC von 30 %.

Die gemeinsame Anwendung wiederholter Dosen von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich und 40 mg des pH-erhöhenden Wirkstoffs Rabeprazol einmal täglich führte zu einem 3 %igen Anstieg der AUC und einer 12 %igen Verringerung der C_{\max} von Dabrafenib. Diese Veränderungen der AUC und C_{\max} von Dabrafenib werden als nicht klinisch bedeutsam erachtet. Es wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT) verändern (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H_2 -Rezeptor-Antagonisten, Antazida), die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein starker Enzyminduktor und erhöht die Synthese vieler Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Transport einiger Arzneimittel beeinflussen. Die Reduktion der Plasmakonzentrationen kann zum Verlust oder zu einer verringerten klinischen Wirkung dieser Arzneimittel führen. Es gibt auch ein Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten dieser Arzneimittel. Enzyme, die induziert werden können, umfassen 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. Eine Induktion von OATP1B1/1B3 und BCRP ist anhand von Beobachtungen in einer klinischen Studie mit Rosuvastatin unwahrscheinlich.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren C_{\max} und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 47 % beziehungsweise um 65 % verringert.

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

Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechslung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von

großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol möglicherweise bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.

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

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

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

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

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3 und BCRP. Nach gemeinsamer Anwendung einer Einzeldosis Rosuvastatin (einem OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrat) mit wiederholten Dosen Dabrafenib 150 mg zweimal täglich bei 16 Patienten war C_{\max} von Rosuvastatin auf das 2,6-Fache erhöht, während die AUC nur minimal verändert war (Anstieg um 7 %). Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der C_{\max} von

Rosuvastatin klinisch relevant ist.

Kombination mit Trametinib

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

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

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 eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Biotransformation (Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

Die Verstoffwechslung von Dabrafenib verläuft primär über CYP2C8 und CYP3A4 unter Bildung von Hydroxy-Dabrafenib, das weiter zum Carboxy-Dabrafenib über CYP3A4 oxidiert wird. Carboxy-Dabrafenib kann zum Desmethyl-Dabrafenib über einen nicht-enzymatischen Prozess decarboxyliert werden. Carboxy-Dabrafenib wird sowohl über die Galle als auch über den Urin ausgeschieden. Desmethyl-Dabrafenib kann auch im Darm gebildet und rückresorbiert werden. Desmethyl-Dabrafenib wird durch CYP3A4 zu oxidativen Metaboliten verstoffwechselt. Die terminale Halbwertszeit von Hydroxy-Dabrafenib entspricht der der Muttersubstanz mit einer Halbwertszeit von 10 h, während die Carboxy- und Desmethyl-Metaboliten längere Halbwertszeiten (21 bis 22 Stunden) vorweisen. Die mittleren AUC-Verhältnisse von Metaboliten zur Muttersubstanz nach wiederholter Gabe betragen 0,9, 11 und 0,7 für Hydroxy-, Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib. Basierend auf der Exposition, der relativen Wirkstärke und den pharmakokinetischen Eigenschaften tragen sowohl Hydroxy- als auch Desmethyl-Dabrafenib wahrscheinlich zur klinischen Aktivität von Dabrafenib bei, dagegen entfaltet Carboxy-Dabrafenib wahrscheinlich keine signifikante Aktivität.

In-vitro-Beurteilung des Potentials für Arzneimittelwechselwirkungen

Dabrafenib ist ein Substrat des humanen P-Glykoproteins (P-gp) und humanen BCRP *in vitro*. Diese Transportproteine haben jedoch nur minimalen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit und Elimination von Dabrafenib und das Risiko für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren ist gering. Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetabolite ist eine Inhibition von P-gp *in vitro* nachgewiesen worden. Für Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib wurde ebenfalls gezeigt, dass sie mäßige Inhibitoren des humanen Brustkrebsresistenzproteins (*breast cancer*

resistance protein, BCRP) sind; jedoch ist das Risiko für eine Arzneimittelwechselwirkung basierend auf der klinischen Exposition gering.

Obwohl Dabrafenib und seine Metabolite Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *in vitro*-Inhibitoren der humanen Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und OAT3 sind, und Dabrafenib und sein Desmethyl-Metabolit *in vitro*-Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen an diesen Transportern auf Basis der klinischen Exposition gegenüber Dabrafenib und seinen Metaboliten gering.

Weitere Anforderungen

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Dabrafenib, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Trametinib, vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden. Männliche Patienten, die

Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermio-genese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Zur Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib.

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

Dabrafenib hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das mögliche Auftreten von Abgeschlagenheit und Augenproblemen diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (1). Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Die Kommissionsentscheidung für Dabrafenib enthält keinen Anhang IV mit den oben genannten Bedingungen (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu den Maßnahmen zur Risikominimierung wird auf den RMP, Version 9.1 vom 09. März 2018 verwiesen (Part V, Risk minimization measures, Seite 71 ff.) (3).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (1).

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Risk minimization measures)

Wichtige identifizierte Risiken		
Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Neue primäre/sekundäre Malignitäten	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.8 Routine-Risikominimierungs-Aktivitäten, die besondere klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: Für die cuSCC oder neue primäre Melanome sind keine Dosisanpassungen oder –unterbrechungen empfohlen.	Keine.
Prärenales und intrinsisches Nierenversagen	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 Routine-Risikominimierungs-Aktivitäten, die besondere klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: Dabrafenib sollte als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Dosismodifikationen sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt.	Keine.
Uveitis	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 Routine-Risikominimierungs-Aktivitäten, die besondere klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 aufgeführt.	Keine.
Arzneimittel, die sensitive Substrate von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, der UDP-Glucuronosyl-Transferase (UGT) und von Transportern sind.	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.5 Routine-Risikominimierungs-Aktivitäten, die besondere klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: Die gleichzeitige Anwendung von Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind, sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.	
Schwere Photosensitivität	Routine-Risikokommunikation: Keine. Routine-Risikominimierungs-Aktivitäten, die besondere klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: Keine.	Keine.

Wichtige potentielle Risiken		
Nicht-spezifische kardiale Toxizität	Routine-Risikominimierungs-Aktivitäten, die besondere klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: Patienten mit kardiovaskulären Risiken in der Vorgeschichte, einschließlich strukturelle und/oder Arrhythmien, sollten vor der Behandlung mit Dabrafenib entsprechend untersucht und während der Behandlung monitoriert werden.	Keine.
Testikuläre Toxizität	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 5.3	Keine.
Entwicklungstoxizität	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 5.3	Keine.
Schwangerschaft und Risiken in der Stillzeit	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.6	Keine.
Wichtige potentielle Risiken ausschließlich für die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib		
Lungenembolie, Tiefe Venenthrombose	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Routine-Risikominimierungs-Aktivitäten, die besondere klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: Dosisreduktion gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation	Keine.
Fehlende Information		
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routine-Risikokommunikation: Dosierung und Art der Anwendung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben. Pharmakokinetische Eigenschaften in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben.	Keine.
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2.	Keine.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Anwendung von Dabrafenib wurden der Fachinformation entnommen (2). Zusätzliche Angaben entstammen dem Durchführungsbeschluss der Kommission über die Änderung der mit dem Beschluss vom 27. August 2018 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels Tafinlar – Dabrafenib (1) sowie dem EU Risk Management Plan für Tafinlar, Version 9.1 vom 09. März 2018 (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission über die Änderung der mit dem Beschluss vom 27. August 2018 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels Tafinlar – Dabrafenib. 2018.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand August 2018.
3. Novartis. EU Risk Management Plan Tafinlar, Version 9.1. 2018.