

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.09.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Dabrafenib vs. Dacarbazin: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	18
Tabelle 1-9: Dabrafenib vs. Vemurafenib (indirekter Vergleich): Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	22
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B
cuSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
CRR	vollständige Ansprechrate
DTIC	Dacarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
ERK	extracellular signal-regulated kinase
FFPE	mit Formalin fixiert, in Paraffin eingelagert
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Hazard Ratio
IUO	investigational use only
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
NA	Nicht anwendbar
NE	Nicht erreicht
ORR	Gesamtansprechrte
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase-Kettenreaktionstest
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
RPSFTM	Rank preserving structural failure time model

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	Dr. Thomas Hammerschmidt
Position:	Manager Erstattung (Pricing & Reimbursement)
Adresse:	Prinzregentenplatz 9 81675 München
Telefon:	089/36044-8305
Fax:	089/36044-98305
E-Mail:	thomas.t.hammerschmidt@gsk.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Anschrift:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited: 6900 Cork Airport Business Park Kinsale Road, Cork, Irland
Vertriebsgesellschaft in Deutschland:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dabrafenib
Markenname:	Tafinlar
ATC-Code:	L01XE23

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

Dabrafenib ist ein reversibler und potenter ATP-kompetitiver BRAF-Inhibitor.

Durch die BRAF V600-Mutation, die bei ca. 50% der Melanome vorkommt, kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung der BRAF-Kinase, die über den RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweg zu einer unregulierten Zellproliferation führt. Mit Dabrafenib kann die MAPK-Signalkaskade gezielt gehemmt und damit die unkontrollierte Zellproliferation unterbunden werden, was die Grundlage der anti-tumoralen Wirkung von Dabrafenib darstellt.

Die Hemmung des durch die BRAF-Mutation aktivierten RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs durch Dabrafenib lässt sich durch die Suppression eines nachgeordneten pharmakodynamischen Biomarkers (phosphoryliertes ERK) in vitro und in vivo nachweisen. Bei Patienten mit BRAF V600-positivem Melanom war dies nach der Gabe von Dabrafenib ebenfalls nachweisbar und bereits innerhalb von 14 Tagen ein deutlicher Rückgang der Metastasen erkennbar.

Mit der BRAF V600-Mutation steht ein prädiktiver Biomarker zur Verfügung, der es ermöglicht, Dabrafenib gezielt bei der definierten Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom einzusetzen. Dabrafenib stellt somit eine zielgerichtete und individualisierte Therapie dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dabrafenib besitzt als spezifischer Hemmstoff eines infolge einer BRAF-600-Mutation aktivierten Signalübertragungswegs den gleichen Wirkmechanismus wie Vemurafenib. Weitere BRAF-Signalübertragungshemmer sind in Deutschland derzeit nicht zugelassen. Andere zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassene Substanzen haben andere Wirkmechanismen und sind in ihrer Wirkung nicht auf das BRAF-V600-Mutation-positive Melanom begrenzt. Bei Dacarbazin und bei Lomustin handelt es sich um Zytostatika aus der Gruppe der Alkylanzien. Ipilimumab ist ein auf immunologischem Weg wirkender monoklonaler anti-CTLA-4-Antikörper.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).	26. August 2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Abschnitt 5.1:

„5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01XE23

Wirkmechanismus

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht.

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (Tabelle 3).

Tabelle 4: Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen

Kinase	Inhibitorische Konzentration 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dabrafenib zeigte eine Suppression eines nachgeordneten pharmakodynamischen Biomarkers (phosphoryliertes ERK) und hemmte das Zellwachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation *in vitro* und in Tiermodellen.

Bei Melanom-Patienten mit der BRAF-V600-Mutation führte die Gabe von Dabrafenib zu einer Inhibition des phosphorylierten ERK im Vergleich zum Ausgangswert.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. In den klinischen Phase-II- und -III-Studien wurden geeignete Patienten über einen zentral durchgeführten BRAF-V600-Mutationstest am letzten verfügbaren Tumorblock identifiziert. Primäre Tumore oder Metastasen wurden mit einem nur für Prüfzwecke entwickelten Test („investigational use only“, IUO) getestet. Der IUO-Test beinhaltet einen Allel-spezifischen Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR), der an DNA aus mit Formalin fixiertem, in Paraffin eingelagertem (FFPE) Tumorgewebe durchgeführt wurde. Dieser Test wurde spezifisch entwickelt, um zwischen V600E- und V600K-Mutationen unterscheiden zu können. Nur Studienteilnehmer mit Tumoren mit einer BRAF-V600E- oder V600K-Mutation konnten in die Studien aufgenommen werden.

In der Folge wurden alle Proben von den Patienten mit dem validierten, CE-zertifizierten (bMx)-THxID-BRAF-Test von BioMerieux erneut getestet. Der (bMx)-THxID-BRAF-Test ist ein Allel-spezifischer PCR-Test, der an aus FFPE-Tumorgewebe extrahierter DNA durchgeführt wird. Dieser Test wurde entwickelt, um die BRAF-V600E- und V600K-Mutationen mit hoher Sensitivität (bis zu 5 % V600E- und V600K-Sequenzen herunter vor einem Hintergrund einer Wildtyp-Sequenz unter Verwendung von aus FFPE-Gewebe extrahierter DNA) detektieren zu können. Präklinische und klinische Studien mit retrospektiver bidirektionaler Sequenzanalyse nach Sanger haben gezeigt, dass dieser Test auch die weniger verbreiteten BRAF-V600D- und V600E/K601E-Mutationen mit niedrigerer Sensitivität detektieren kann. Über alle Proben aus den präklinischen und klinischen Studien (n = 876) hinweg, die laut THxID-BRAF-Test mutationspositiv waren und anschließend mittels der Referenzmethode sequenziert wurden, betrug die Spezifität des Tests 94 %.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Dabrafenib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, einschließlich Patienten mit BRAF-V600E- und/oder V600K-Mutationen, wurde in 3 Studien (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] und BRF113710 [BREAK-2]) untersucht. Insgesamt wurden in diesen Studien 402 Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation und 49 Patienten mit der BRAF-V600K-Mutation vorliegen. Patienten mit Melanom, bei denen andere BRAF-Mutationen als die V600E aktiviert sind, wurden von der konfirmatorischen Studie ausgeschlossen, und die Aktivität bezüglich Patienten mit der V600K-Mutation erscheint nach einarmigen Studien niedriger als gegen die V600E-Mutation.

Es liegen keine Daten von Melanom-Patienten mit anderen BRAF-V600-Mutationen als V600E und V600K vor. Die Wirksamkeit von Dabrafenib wurde bei Patienten, die vorher mit einem Proteinkinase-Inhibitor behandelt worden waren, nicht untersucht.

Nicht vorbehandelte Patienten (Ergebnisse der Phase-III-Studie [BREAK-3])

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib wurde in einer randomisierten, offenen klinischen Phase-III-Studie [BREAK-3] zum Vergleich von Dabrafenib mit Dacarbazin (DTIC) bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem Stadium-III-) oder metastasiertem (Stadium-IV-) Melanom mit der BRAF-V600E-Mutation geprüft. Melanom-Patienten mit anderen BRAF-Mutationen als V600E waren ausgeschlossen.

Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin (DTIC) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Einschätzung durch den Prüfarzt. Patienten im DTIC-Arm durften nach unabhängiger radiologischer Bestätigung der initialen Progression auf Dabrafenib wechseln. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Sechzig Prozent der Patienten waren männlich und 99,6 % waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

52 Jahre, wobei 21 % der Patienten 65 Jahre und älter waren, 98,4 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, dabei hatten 97 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Analyse mit den zum Stichtag 19. Dezember 2011 vorliegenden Daten wurde eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes PFS (HR = 0,30; 95 % KI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$) erzielt. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Post-hoc-Analyse mit einer zusätzlichen Nachbeobachtung über 6 Monate sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Daten zum Gesamt-Überleben aus einer weiteren Post-hoc-Analyse, die auf den zum Stichtag 18. Dezember 2012 vorliegenden Daten beruht, sind in Abbildung 1 abgebildet.

Tabelle 5: Wirksamkeit bei nicht vorbehandelten Patienten (BREAK-3 Studie, 25. Juni 2012)

	Daten vom 19. Dezember 2011		Daten vom 25. Juni 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Progressionsfreies Überleben				
Median, Monate (95 % KI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (95 % KI)	0,30 (0,18; 0,51)		0,37 (0,24; 0,58)	
	P < 0,0001		P < 0,0001	
Gesamt-Ansprechrates^a				
% (95 % KI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Dauer des Ansprechens				
Median, Monate (95 % KI)	N=99 5,6 (4,8; NR)	N=12 NR (5,0; NR)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; DTIC: Dacarbazin; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht

a. als bestätigte Komplet- oder Teilremissionen definiert.

Zum Stichtag 25. Juni 2012 waren fünfunddreißig (55,6 %) der 63 auf DTIC randomisierten Studienteilnehmer auf Dabrafenib umgestellt, und 63 % der auf Dabrafenib randomisierten und 79 % der auf DTIC randomisierten Studienteilnehmer hatten eine Progression ihrer Erkrankung oder waren verstorben. Das mediane PFS betrug nach der Umstellung 4,4 Monate.

Tabelle 6: Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

Stichtag	Behandlung	Anzahl der Todesfälle (%)	Hazard Ratio (95 % KI)
19. Dezember 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	Dabrafenib	21 (11%)	
25. Juni 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)

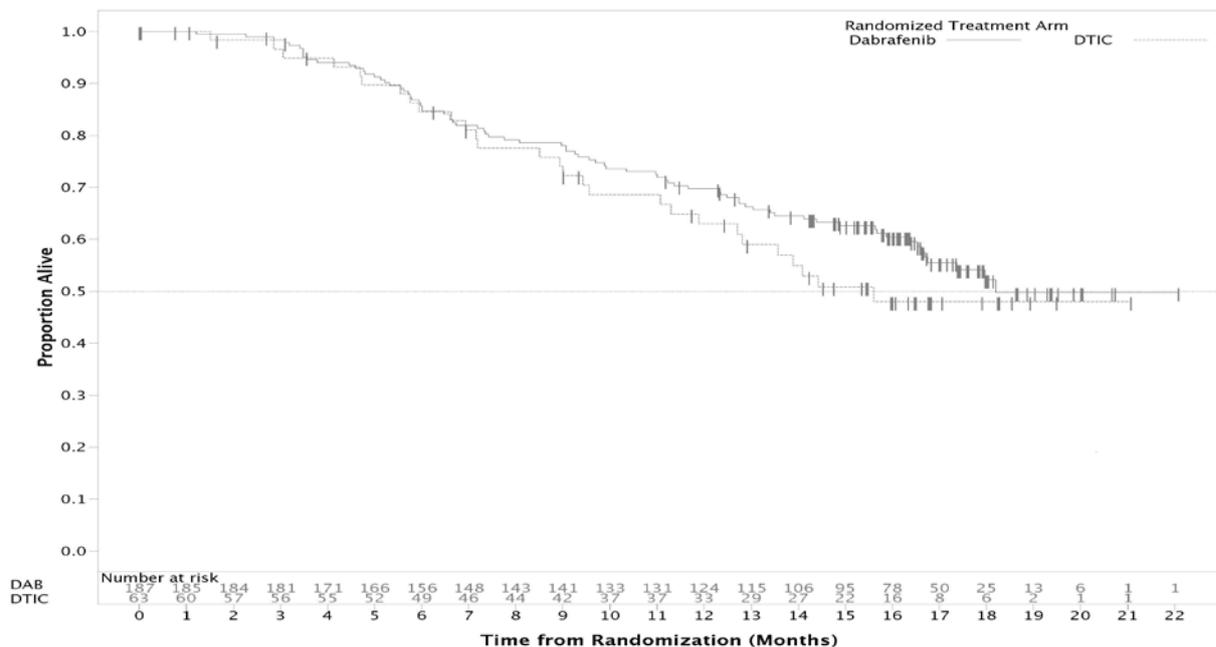
Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stichtag	Behandlung	Anzahl der Todesfälle (%)	Hazard Ratio (95 % KI)
	Dabrafenib	55 (29%)	
18. Dezember 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	Dabrafenib	78 (42%)	

^(a) Keine Zensurierung der Patienten zum Zeitpunkt des Überwechselns

Daten zum Gesamt-Überleben aus einer weiteren Post-hoc-Analyse zum Stichtag 18. Dezember 2012 zeigten eine 12-Monats-Überlebensrate von 63 % unter DTIC versus 70 % unter Dabrafenib.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben (BREAK-3) (18. Dezember 2012)



Patienten mit Hirnmetastasen (Ergebnisse der Phase-II-Studie BREAK-MB)

BREAK-MB war eine multizentrische, offene Zwei-Kohorten-Studie der Phase II und dazu konzipiert, das intrakranielle Ansprechen auf Dabrafenib bei Studienteilnehmern mit histologisch bestätigtem (Stadium IV) Melanom mit Hirnmetastasen und der BRAF (V600E oder V600K)-Mutation zu beurteilen. Die Studienteilnehmer wurden entweder in die Kohorte A (Studienteilnehmer ohne vorangegangene Lokaltherapie der Hirnmetastasen) oder in die Kohorte B (Studienteilnehmer mit vorangegangener Lokaltherapie der Hirnmetastasen) eingeschlossen.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das intrakranielle Gesamt-Ansprechen (Overall Intracranial Response Rate, OIRR) nach Einschätzung der Prüfarzte in der Population mit der V600E-Mutation. Das bestätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 7: Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen (BREAK-MB-Studie)

	Gesamtpopulation aller behandelten Studienteilnehmer			
	BRAF V600E (Primär)		BRAF V600K	
	Kohorte A N=74	Kohorte B N=65	Kohorte A N=15	Kohorte B N=18
Intrakranielle Gesamtansprechrates, % (95 % KI)^a				
	39% (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31% (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Median, Monate (95% KI)				
	N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR; NR)	N=4 3,8 (NR; NR)
Gesamtansprechrates, % (95% KI)^a				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Dauer des Ansprechens, Median, Monate (95% KI)				
	N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)
Progressionsfreies Überleben, Median, Monate (95% KI)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Gesamtüberleben, Median, Monate (95% KI)				
Median, Monate	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; NA: nicht anwendbar

a - Bestätigtes Ansprechen.

b - Diese Studie wurde konzipiert, um bei Studienteilnehmern mit der BRAF-V600E-Mutation die Null-Hypothese einer OIRR ≤ 10 % (basierend auf historischen Ergebnissen) entweder zu unterstützen oder zugunsten der Alternativ-Hypothese einer OIRR ≥ 30 % abzulehnen

Patienten ohne vorangegangene Therapie oder nach Versagen mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie (Ergebnisse der Phase II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) war eine multizentrische einarmige Studie, in der 92 Studienteilnehmer mit metastasiertem Melanom (Stadium IV) und bestätigter BRAF-V600E- oder V600K-Mutation eingeschlossen wurden.

Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfarzte bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation (n=76) betrug 59 % (95 % KI: 48,2; 70,3) und die mediane Dauer des Ansprechens 5,2 Monate (95 % KI: 3,9; nicht abschätzbar), basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten. Bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600K-Mutation (n=16) betrug die Ansprechrate 13 % (95 % KI: 0,0; 28,7) mit einer medianen Ansprechdauer von 5,3 Monaten (95 % KI: 3,7;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

6,8). Obwohl durch die geringe Patientenzahl begrenzt, scheint das mediane Gesamt-Überleben konsistent zu den Daten bei Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation zu sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dabrafenib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen beim Melanom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).“

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom	Dacarbazin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib festgelegt.

Neben Dacarbazin sind Lomustin, Ipilimumab und Vemurafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Vemurafenib hat ein identisches Anwendungsgebiet wie Dabrafenib. Die Anwendungsgebiete von Ipilimumab, Dacarbazin und Lomustin sind nicht auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation beschränkt. Ipilimumab ist nur als Zweitlinien-Therapie zugelassen. Für Ipilimumab und Vemurafenib wurde jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt.

Die deutsche S3-Leitlinie und andere Leitlinien empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Therapie mit einem BRAF-Inhibitor. Für Patienten mit niedriger Tumorlast bzw. geringer Progression „soll die Option ... Ipilimumab geprüft werden“. Eine Monochemotherapie mit Dacarbazin „kann (...) angeboten werden“. Eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit konnte für Dacarbazin nicht gezeigt werden. Leitlinien und verfügbare Verordnungsdaten deuten aus Sicht von GSK darauf hin, dass die Therapie mit einem BRAF-spezifischen Inhibitor den neuen Standard für das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach Einschätzung des G-BA vom 7.11.2012 stellt Vemurafenib hingegen „noch nicht den alleinigen Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar“, wegen einer Unsicherheit der Datenlage zu Vemurafenib, die zum „Hinweis“ und zur Befristung des Beschlusses geführt hat. Desweiteren soll eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Substanzklasse gewährleistet werden.

GSK folgt der Entscheidung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Aus Sicht von GSK erscheint der Vergleich mit Vemurafenib ebenfalls als notwendig für eine umfassende Nutzenbewertung von Dabrafenib und die Einordnung im vorliegenden Anwendungsgebiet. GSK stellt daher zusätzlich Daten zum indirekten Vergleich mit Vemurafenib dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin

Die folgende Tabelle 1-8 stellt die Ergebnisse des Zusatznutzens für Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin dar. Die Ergebnisse beruhen auf der klinischen Studie BREAK-3 mit geringem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Auf Endpunktebene ist das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch einen Crossover-Anteil von 44% (1. Datenschnitt) bis 59% (3. Datenschnitt) höhergradig verzerrt. Diese Verzerrung war unausweichlich, da ethische Notwendigkeiten dazu zwangen, die wirksame Substanz Dabrafenib betroffenen Patienten nach Tumorprogression unter Dacarbazin zugänglich zu machen. Der Verzerrung wurde durch eine statistische Adjustierung entgegengewirkt. Desweiteren kann durch die Validierung des Surrogatendpunkts PFS ein Überlebensvorteil abgeleitet werden. Die Aussagekraft ist für alle berichteten Endpunkte mindestens als „Hinweis“ anzusehen.

Tabelle 1-8: Dabrafenib vs. Dacarbazin: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS) – Einschätzung Prüfarzt	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,30 (0,18; 0,51)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 5,1 (4,9; 6,9) vs. 2,7 (1,5; 3,2)</p> <p>p<0,0001</p> <p><i>Datenschnitt: 25.06.2012</i></p>	Erheblicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,37 (0,23; 0,57)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 6,9 (5,2; 9,0) vs. 2,7 (1,5; 3,2)</p> <p>p<0,0001</p>	Erheblicher Zusatznutzen
<p>Progressionsfreies Überleben (PFS) – unabhängige, verblindete Einschätzung</p>	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,35 (0,20; 0,51)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 6,7 (5,0; 6,9) vs. 2,9 (1,7; 4,9)</p> <p>p<0,0001</p>	
Mortalität		
<p>Gesamtüberleben (OS): ITT- Analysen</p>	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011 (Crossover-Anteil: 44%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,61 (0,25; 1,48)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: NE (NE; NE) vs. NE (NE; NE)</p> <p>OS-Rate nach 6 Monaten: 87% (79%; 92%) vs. 79% (60%; 90%)</p> <p><i>Datenschnitt: 25.06.2012 (Crossover-Anteil: 56%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,75 (0,44; 1,29)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: NE (NE; NE) vs. NE (11,3; NE)</p> <p>OS-Rate nach 6 Monaten: 86% (80%; 90%) vs. 85% (72%; 92%)</p> <p><i>Datenschnitt: 18.12.2012 (Crossover-Anteil: 59%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,76 (0,48; 1,21)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 18,2 (16,6; NE) vs. 15,6 (12,7; NE)</p>	Erheblicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	OS-Rate nach 12 Monaten: 70% (62%; 76%) vs. 63% (49%; 74%)	Erheblicher Zusatznutzen
Gesamtüberleben: Crossover- Adjustierung „RPSFTM on treatment observed“	<i>Datenschnitt: 25.06.2012 (Crossover-Anteil: 56%)</i> Crossover-adjustiertes HR (95%-KI): 0,57 (0,22; 1,50) <i>Datenschnitt: 18.12.2012 (Crossover-Anteil: 59%)</i> Crossover-adjustiertes HR (95%-KI): 0,55 (0,21; 1,43)	
	HR (PFS) = 0,30 → HR (OS) = 0,4524 Untere / Obere Grenze des 95% KI für HR (PFS) = 0,18 / 0,51 → Hochgerechnete Untere / Obere Grenze für HR (OS) = 0,3273 / 0,6330	
Tumoransprechen (bestätigtes Ansprechen)		
Differenz der Gesamtansprechrates – Einschätzung Prüfarzt	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> %, (95% KI): 34 (19,8; 47,6)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Ansprechdauer – Einschätzung Prüfarzt	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> Monate, (95% KI): 5,6 (4,8; NE) vs. NE (5,0; NE)	
Differenz der Gesamtansprechrates – unabhängige, verblindete Einschätzung	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> %, (95% KI): 43 (30,0; 56,7)	
Ansprechdauer – unabhängige, verblindete Einschätzung	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> Monate, (95% KI): 5,5 (5,0; 6,7) vs. NE (NE; NE)	
Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, EQ-5D (nur signifikante Unterschiede)		
EORTC-QLQ-C30, Emotionale Funktion (Woche 6 vs. Baseline)	Gruppenunterschied [95%-KI]: 7,546 (1,021; 14,072), p=0,024	Geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EORTC-QLQ-C30, Emotionale Funktion (Woche 12 vs. Baseline)	Gruppenunterschied [95%-KI]: 8,649 (0,579; 16,719), p=0,036	
Unerwünschte Ereignisse (nur signifikante Unterschiede)		
Gesamtrate UE	RR (95% KI): 1,08 (1,00; 1,17), p=0,0097	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
Fieber	RR (95% KI): 2,79 (1,26; 6,15), p=0,0047	Geringer Schaden
Neutropenie (nur SUEs oder UEs mit Schweregrade 3 oder 4)	RR (95% KI): 0,04 (0,00; 0,27), p<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Arzneimittelbedingte UEs	RR (95% KI): 1,20 (1,02; 1,42), p=0,0128	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
Arzneimittelbedingte SUEs	RR (95% KI): 4,42 (1,08; 17,99), p=0,0205	Geringer Schaden

Vergleich innerhalb der Wirkstoffklasse der BRAF-Inhibitoren vs. Vemurafenib

Nach den aktuellen Leitlinien und der vorliegenden Evidenz stellen BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib und Vemurafenib die empfohlene Therapie für Patienten im Anwendungsgebiet dar und lösen Dacarbazin als Standardtherapie bei Patienten mit BRAF-Mutation ab.

Dies wird durch eine aktuelle Stellungnahme des BfArM bestätigt, nach der die Bundesoberbehörde Dacarbazin nur noch als Reservemedikament für Patienten mit BRAF-Mutation ansieht, die einen BRAF-Inhibitor nicht vertragen, so dass der Durchführung einer weiteren vergleichenden Studie gegen Dacarbazin nicht mehr zugestimmt werden würde. Dies wird damit begründet, dass der Einsatz von Dacarbazin nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand mit einem signifikanten Überlebensnachteil für den Patienten einhergeht und darüber hinaus im Widerspruch zu den in der Deklaration von Helsinki dargelegten Grundsätzen, welche die Grundlage ethischen Handelns in klinischen Prüfungen darlegt, stünde.

Für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Dabrafenib und die Einordnung im Therapiegebiet wird daher zusätzlich zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ein Vergleich innerhalb der Wirkstoffklasse der BRAF-Inhibitoren vorgelegt. Die folgende Tabelle 1-9 stellt die Ergebnisse eines indirekten Vergleiches gegenüber Vemurafenib dar. In diesen indirekten Vergleich gingen die beiden Zulassungsstudien BREAK-3 (Dabrafenib vs. Dacarbazin) und BRIM-3 (Vemurafenib vs. Dacarbazin) ein (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.1).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Dabrafenib vs. Vemurafenib (indirekter Vergleich): Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen von Dabrafenib vs. Vemurafenib
Morbidität		
HR: Hazard Ratio (Dabrafenib vs. Vemurafenib, HR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR (95%-KI): 0,97 (0,60; 1,57), p=0,91	Kein Zusatznutzen
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)		
HR: Hazard Ratio (Dabrafenib vs. Vemurafenib, HR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
BREAK-3 25.06.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012		
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'treatment group'	HR (95%-KI): 0,81 (0,26; 2,54), p=0,72	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment'	HR (95%-KI): 0,53 (0,08; 3,55), p=0,51	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment - observed'	HR (95%-KI): 0,89 (0,33; 2,37), p=0,82	Kein Zusatznutzen
ITT-Analyse ohne Adjustierung	HR (95%-KI): 0,99 (0,57; 1,70), p=0,96	Kein Zusatznutzen
BREAK-3 18.12.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012		
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'treatment group'	HR (95%-KI): 0,86 (0,32; 2,29), p=0,76	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment'	HR (95%-KI): 0,42 (0,05; 3,64), p=0,43	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment - observed'	HR (95%-KI): 0,86 (0,32; 2,29), p=0,76	Kein Zusatznutzen
ITT-Analyse ohne Adjustierung	HR (95%-KI): 1,00 (0,62; 1,62), p=1,00	Kein Zusatznutzen
Tumoransprechen (bestätigtes Ansprechen)		
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Vemurafenib besser als Dabrafenib)		
ORR (Gesamtansprechrage)	RR (95%-KI): 0,37 (0,21; 0,67), p=0,001	Nicht quantifizierbar, da Verzerrungspotenzial in der Vemurafenib-Studie hoch war
CRR (vollständige Ansprechrage)	RR (95%-KI): 0,30 (0,07; 1,35), p=0,12	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (nur signifikante Unterschiede)		
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
Behandlungsunterbrechungen oder Dosisveränderungen	RR (95% KI): 0,18 (0,12; 0,28), p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Photosensitivität / Phototoxizität (jegliche Schwere)	RR (95% KI): 0,05 (0,01; 0,18), p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
--	---	--------------------------------

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierten Melanom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom“.

Die klinisch relevante Risikoreduktion um 63% für das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Dacarbazin (Median: 6,9 vs. 2,7 Monate) stellt eine erhebliche Verbesserung in der spezifischen Situation des metastasierten Melanoms und einen bedeutsamen Nutzen für den Patienten dar. Die EMA bezeichnet den Effekt, den Dabrafenib auf das progressionsfreie Überleben gezeigt hat, im EPAR als „klinisch relevant“ und „überzeugend nachgewiesen“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dies ist auch im Zusammenhang mit dem nachgewiesenen Tumorsprechen durch Dabrafenib, einem ausgeprägten und raschen Rückgang der Tumormetastasen, beispielsweise auch von Hautläsionen, zu sehen, was für sich schon als beträchtlich anzusehen ist.

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeichnet sich die Studie dadurch aus, dass in beiden Studienarmen die Überlebenszeit deutlich über der in bisherigen Studien erzielten Überlebenszeit mit Dacarbazin liegt. Das mit Dabrafenib erzielte mediane Gesamtüberleben betrug 18,2 Monate; durch das Crossover zu Dabrafenib wurde im Dacarbazin-Arm ein medianes Überleben von 15,6 Monaten erzielt. Beides ist im Kontext der bisherigen Daten zur Therapie des metastasierten Melanoms als herausragend zu betrachten. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin wurde in Studien ohne Crossover ein medianes Gesamtüberleben von 9-11 Monaten berichtet, mit den kürzlich zugelassenen Arzneimitteln Vemurafenib und Ipilimumab wurden in Phase III-Studien bisher stets Überlebenszeiten von im Median weniger als 14 Monaten beobachtet.

Die Phase III-Studie allein betrachtet, ist aufgrund des Crossovers der Effekt auf das Gesamtüberleben stark verzerrt und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht nachweisbar. Das im Studiendesign implementierte Crossover hatte neben der 3:1-Randomisierung schließlich zum Ziel die Benachteiligung von Patienten im Vergleichsarm auf ein Minimum zu begrenzen. Insgesamt weisen die Gesamtüberlebensdaten auf einen klinisch relevanten Zusatznutzen hin. Die statistische Adjustierung des Crossover-Effektes untermauert diese Einschätzung. Es wurde zudem nachgewiesen, dass PFS ein valides Surrogat für Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom darstellt. Auf dieser Basis ist für das Gesamtüberleben von einem Hazard Ratio von 0,45 auszugehen. In der Gesamtschau der vorliegenden Analysen zum Gesamtüberleben lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ableiten.

In Bezug auf die Lebensqualität ergeben sich geringe Vorteile für Dabrafenib in der Kategorie „Emotionale Funktion“ gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin. Die Therapie mit Dabrafenib erfolgt somit unter Erhalt der bestehenden bzw. in einzelnen Kategorien tendenziell verbesserter Lebensqualität.

Die Nebenwirkungen werden insgesamt als für die Patienten zum Teil bedeutend, aber als akzeptabel und gut behandelbar eingestuft. Diese Einschätzung wird durch die EMA im EPAR bestätigt. Durch die 1,75-mal längere Behandlungsdauer unter Dabrafenib sind die unadjustierten Ergebnisse zu Ungunsten von Dabrafenib verzerrt. Es zeigen sich nur für 2 einzelne Nebenwirkungen signifikante Unterschiede. Bei Neutropenie ergab sich ein Vorteil für Dabrafenib. Fieber, das unter Dabrafenib signifikant häufiger beobachtet wurde, wie auch die Haut betreffende unerwünschte Ereignisse (kein signifikanter Unterschied) können effektiv behandelt werden. Es wurden in der Studie keine arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse beobachtet, die zum Tode führten. Zudem wurde keine erhöhte Photosensitivität beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere der vorliegenden Erkrankung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms und der Ergebnisse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Gesamtüberleben und Lebensqualität führen die Nebenwirkungen von Dabrafenib nicht zu einer Änderung in der Gesamteinschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens als erheblich.

Vergleich innerhalb der Wirkstoffklasse der BRAF-Inhibitoren vs. Vemurafenib

In Bezug auf die Wirksamkeit ergeben sich im indirekten Vergleich der Phase III-Studien keine relevanten Unterschiede zwischen Dabrafenib und Vemurafenib. Dabrafenib zeigte bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Vorteile, insbesondere hinsichtlich der Lichtempfindlichkeit (Photosensitivität/Phototoxizität). Die bei der Therapie mit Vemurafenib sehr häufig auftretende Lichtempfindlichkeit kann extrem belastend für den Patienten sein und zu Einschränkungen im Alltagsleben führen. Zudem liegen für Dabrafenib deutliche Hinweise auf eine klinische Aktivität bei Patienten mit Hirnmetastasen aus einer großen Phase II-Studie (im Gegensatz zu Vemurafenib) vor, so dass ein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib konstatiert werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbewertung ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“.

Die in der BREAK-3-Studie gezeigte klinisch relevante und statistisch hochsignifikante Risikoreduktion um 63% für das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Dacarbazin (Median: 6,9 vs. 2,7 Monate) stellt eine erhebliche Verbesserung in der spezifischen Situation des metastasierten Melanoms und einen bedeutsamen Nutzen für den Patienten dar. Der Zusatznutzen von Dabrafenib wird zudem bestätigt durch die sekundären Endpunkte Tumoransprechen und Gesamtüberleben, die eine konsistente Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen.

Neben den Ergebnissen der pivotalen Studie BREAK-3 unterstreichen die Daten aus der BREAK-MB-Studie - beim prognostisch besonders ungünstigen Kollektiv von Patienten mit Hirnmetastasen - die klinisch relevante Wirksamkeit von Dabrafenib bei Patienten mit metastasiertem BRAF-V600-positivem Melanom. Diese Daten stellen eine zusätzliche Evidenz für die Wirksamkeit von Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, das auch vortherafierte Patienten mit Hirnmetastasen umfasst.

Aus dem indirekten Vergleich innerhalb der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren ergibt sich ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib, insbesondere bezogen auf das Verträglichkeitsprofil, der die Gesamtbewertung eines „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Dabrafenib“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin unterstützt.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Das Melanom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut und für mehr als 90% der Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Neben der ethnischen Herkunft stellen die genetische Disposition und die UV-Exposition, insbesondere während der Kindheit und Jugend, die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für das kutane Melanom dar. In Deutschland wie auch in anderen Ländern mit überwiegend kaukasischer Bevölkerung ist in den letzten Jahren ein starker Anstieg der Inzidenz des Melanoms zu verzeichnen.

Die Prognose für Patienten mit Melanom ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Bei Patienten mit metastasierten Melanom (Stadium IV) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 15-20%. Die 1-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Fernmetastasen liegen je nach Ausmaß der Metastasierung bei 62% bis 33%.

Der RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg (auch MAP-Kinase-Signalweg) stellt für viele Krebserkrankungen einen entscheidenden Proliferationsweg dar. Onkogene Mutationen bei RAS-Genen als auch bei BRAF und MEK können zur Überaktivierung dieses Signalwegs führen. Bei etwa 50% der Melanome treten Mutationen von BRAF auf. Die BRAF-V600 Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung von BRAF und damit des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalwegs. Dies hat eine unregulierte Zellproliferation und ein Überleben der betroffenen Zellen zur Folge und kann die Transformation von Melanozyten zu Krebszellen sowie die Bildung von Metastasen begünstigen.

Mit einem selektiven BRAF-Inhibitor wie Dabrafenib kann die MAPK-Signalkaskade gezielt gehemmt und damit die unkontrollierte Zellproliferation unterbunden werden, was die Grundlage der anti-tumorösen Wirkung der Substanz darstellt. Bei Patienten mit BRAF V600-positivem Melanom war nach der Gabe von Dabrafenib eine Inhibition von ERK im Vergleich zum Ausgangswert nachweisbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dabrafenib ist ein selektiver BRAF-Inhibitor, der zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF V600-positivem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom angezeigt ist.

Als Zielpopulation für Dabrafenib werden diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten angesehen, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist, und die deshalb einer systemischen Therapie bedürfen.

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

Bei der Inzidenz des malignen Melanoms der Haut ist in Deutschland ein steigender Trend zu verzeichnen. Bezogen auf die Häufigkeit der Krebsneuerkrankungen steht das Melanom bei Männern an achter und bei Frauen an fünfter Stelle. Die Mortalitätsraten liegen seit der Jahrtausendwende relativ konstant bei etwa 2500 Sterbefällen pro Jahr.

Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom, das nicht reseziert werden kann, können nur mit einer sogenannten „systemischen Therapie“ behandelt werden, d.h. mit Arzneimitteln, die sich im Blutkreislauf verteilen und auf diese Weise die Tumoren erreichen. Diese Patienten haben eine sehr schlechte Prognose. Es kann zwar eine Metastasektomie oder Bestrahlung zur Verbesserung der lokalen Kontrolle und Palliation erwogen werden, jedoch verbessert sich hierdurch im Allgemeinen nicht die Prognose der Erkrankung. Eine Besonderheit stellen in diesem Zusammenhang Hirnmetastasen dar – bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen kann eine stereotaktische Bestrahlung oder Operation lebensverlängernd sein.

Der bisherige Standard für die systemische Therapie – Dacarbazin – war mit medianen Überlebenszeiten von nur 9-11 Monaten ungenügend. Aus diesem Grund empfiehlt die aktuelle deutsche S3-Leitlinie für Patienten mit Melanom mit BRAF-V600 Mutation, d.h. für das vorliegende Anwendungsgebiet, die Therapie mit einem BRAF-spezifischen Inhibitor.

Die erhebliche Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich zum bisherigen Standard Dacarbazin belegt den Zusatznutzen der zielgerichteten Therapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) bei Patienten mit metastasiertem Melanom, das eine BRAF V600-Mutation aufweist. Mit der BRAF V600-Mutation steht ein prädiktiver Biomarker für die Indikation zur Verfügung. Die Daten zu Dabrafenib liefern nun zusätzliche Evidenz für die Überlegenheit der zielgerichteten Therapie mit BRAF-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der bisherigen Standardtherapie Dacarbazin.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der beiden BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die beiden Medikamente unterscheiden sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jedoch deutlich im Verträglichkeitsprofil zu Gunsten von Dabrafenib, insbesondere hinsichtlich der Photosensitivität. Speziell die bei Vemurafenib sehr häufig beobachtete Lichtempfindlichkeit kann für Patienten sehr belastend sein und zu Einschränkungen im Alltagsleben führen. Fieber, das unter Dabrafenib häufig beobachtet wurde, lässt sich effektiv behandeln. Für manche Patienten können, abhängig von deren Lebenssituation, Begleiterkrankungen oder anderen persönlichen Faktoren, die Nebenwirkungen eines der beiden Medikamente nicht akzeptabel sein, weswegen das jeweils andere Medikament zu bevorzugen ist. Im Fall einer schweren Überempfindlichkeit gegen einen der beiden Wirkstoffe ist eine alternative Therapieoption essenziell.

Zudem liegen für Dabrafenib deutliche Hinweise auf eine klinische Aktivität bei Patienten mit Hirnmetastasen, bei denen eine Operation oder radiochirurgische Therapie nicht indiziert ist, aus einer großen Phase II-Studie (im Gegensatz zu Vemurafenib) vor. Eine Verbesserung der Kontrolle von Hirnmetastasen ist von großer Bedeutung, da diese eine wichtige Todesursache beim metastasierten Melanom darstellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Dabrafenib somit eine Therapieoption dar, die die Evidenz zum Einsatz von BRAF-Inhibitoren wesentlich erweitert und sich insbesondere hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils von Vemurafenib positiv unterscheidet. Darüber hinaus wurde für Dabrafenib die klinische Aktivität für Patienten mit Hirnmetastasen gezeigt, einer Krankheitsausbreitung, bei der die bislang vorhandenen systemischen Therapien weitgehend wirkungslos bzw. nicht untersucht sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom	1381 (921 – 1772)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

In der Gesamtbewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Dabrafenib. Diese Gesamtbewertung wird durch einen indirekten Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib unterstützt. Subgruppenanalysen gaben keine Hinweise auf Effektmodifikatoren, so dass die gesamte Zielpopulation die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen darstellt.

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom	erheblich	1381 (921 – 1772)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Arzneimittelkosten: 52.085,39 EUR** Zusätzliche GKV-Kosten: 97,92 EUR (Männer) 127,28 EUR (Frauen) Gesamtkosten: 52.183,31 EUR (Männer) 52.212,67 EUR (Frauen)	Arzneimittelkosten: 71.929.924,59 EUR Zusätzliche GKV-Kosten ^b : 159.155,92 EUR Gesamtkosten: 72.089.079,51 €
*: Therapiekosten bis Therapieabbruch = mediane Zeit bis zum Progression **: Dosierung: 4x75mg/Tag a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ein Teil der GKV-Leistungen fällt nur bei Frauen an.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Arzneimittelkosten: 71.929.924,59 EUR
Zusätzliche GKV-Kosten: 159.155,92 EUR
Gesamtkosten: 72.089.079,51 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Arzneimittelkosten: 52.085,39 EUR** Zusätzliche GKV-Kosten: 97,92 EUR (Männer) 127,28 EUR (Frauen) Gesamtkosten: 52.183,31 EUR (Männer) 52.212,67 EUR (Frauen)	Arzneimittelkosten: 71.929.924,59 EUR Zusätzliche GKV-Kosten ^b : 159.155,92 EUR Gesamtkosten: 72.089.079,51 €
<p>*: Therapiekosten bis Therapieabbruch = mediane Zeit bis zum Progression **: Dosierung: 4x75mg/Tag a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ein Teil der GKV-Leistungen fällt nur bei Frauen an.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Arzneimittelkosten: 71.929.924,59 EUR
Zusätzliche GKV-Kosten: 159.155,92 EUR
Gesamtkosten: 72.089.079,51 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Dacarbazin: Detimedac®	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Arzneimittelkosten: 1.045,04 EUR Zusätzliche GKV-Kosten: 148,52 EUR Gesamtkosten: 1.193,56 EUR	Arzneimittelkosten: 1.443.200,24 EUR Zusätzliche GKV-Kosten: 205.106,12 EUR Gesamtkosten: 1.648.306,36 EUR
		Dacarbazin: Dacarbazin Lipomed®		Arzneimittelkosten: 1.214,12 EUR Zusätzliche GKV-Kosten: 148,48 EUR Gesamtkosten: 1.362,64 EUR	Arzneimittelkosten: 1.676.699,72 EUR Zusätzliche GKV-Kosten: 205.106,12 EUR Gesamtkosten: 1.881.805,84 EUR
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die obigen Angaben beziehen sich auf eine potenzielle Zahl von 1381 Patienten in der Zielpopulation. In der Realität wird diese Patientenzahl nicht mit Dabrafenib versorgt werden. GSK legt eine Anzahl von 600 Patienten im ersten Jahr, 900 Patienten im dritten Jahr und 1000 Patienten im fünften Jahr nach Markteinführung zugrunde; die restlichen Patienten werden mit Vemurafenib behandelt oder erhalten ein alternatives Therapieregime. Damit kommt es zu folgenden Jahrestherapiekosten.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile

	Jahr 1	Jahr 3	Jahr 5	Gesamtes Patientenpotenzial
Patienten	600	900	1000	1381
Arzneimittelkosten	28.149.416 €*	42.224.125 €*	46.915.694 €*	71.929.924 €**
Zusätzliche GKV-Leistungen	69.148 €	103.722 €	115.247 €	159.156 €
Gesamtkosten	28.218.565 €	42.327.847 €	47.030.941 €	72.089.080 €
Abweichung der Gesamtkosten vom gesamten Patientenpotenzial	-60,9%	-41,3%	-34,8%	0%

*: Verordnungssplit: 70% Verordnungen der 75mg-Packung, 30% Verordnungen der 50mg-Packung wegen unterstellter Dosisreduktionen.

** : Maximale Kosten bei 100% Verordnungsanteil der 75mg-Packung lassen Dosisreduktionen außer Betracht.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Vor Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten der positive BRAF-V600-Mutationsstatus durch einen validierten Test nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht ausreichend untersucht und erfordert demnach den gesicherten Ausschluss dieser Patienten.

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

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Pyrexie

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Temperatur des Patienten auf $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ steigt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Dabrafenib kann erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden, wenn das Fieber abgeklungen ist. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Zeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten.

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei mit Dabrafenib behandelten Patienten sind Fälle von cuSCC berichtet worden. 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. Auftretende cuSCC sollten mittels dermatologischer Exzision behandelt und die Dabrafenib-Behandlung 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 berichtet. Diese Fälle wurden innerhalb der ersten 5 Monate der Therapie identifiziert, mittels Exzision behandelt und erforderten keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

Nicht-kutane sekundäre/rezidivierende Malignitäten

Vor Beginn der Behandlung sollten bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Nackenbereichs mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme der Brust/des Zwerchfells. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden. Untersuchungen des Afters und (bei Frauen) des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sollte wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/wiederkehrende Malignitäten für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib 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. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Serum-Kreatinin-Wert ansteigt, sollte Dabrafenib wie klinisch geboten abgesetzt werden.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei <1 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer erneuten Behandlungsaufnahme mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Uveitis

Über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis und Iritis wurde berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

QT-Verlängerung

QTc-Verlängerungen um mehr als 60 Millisekunden (ms) im ungünstigsten Fall wurden bei 3 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der kombinierten Sicherheitspopulation). Eine Behandlung mit Dabrafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

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

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein starker Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig verwendeten Arzneimitteln führen. Eine kritische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Betrachtung des Gebrauchs von Arzneimitteln vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gemeinsame 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.