

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: <<19.09.2013>>

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 17 |
| 2.2.3 Zulassungsstatus international..... | 18 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 20 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 20 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Kinaseinhibitorische Aktivität von Vemurafenib (linke Tabelle; (¹⁰ Fachinformation Zelboraf 2013) bzw. Dabrafenib (rechte Tabelle; (³ Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) EMA 2013) | 9 |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 18 |
| Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international | 19 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosinriphosphat |
| BRAF | Rat fibrosarcoma Isoform B |
| CTLA-4 | Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 |
| DNA / DNS | Desoxyribonucleinsäure (deoxyribonucleic acid) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ERK | Extrazelluläre signalregulierte Kinase |
| FDA | Federal Drug Agency (USA) |
| MAPK | Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg |
| MEK | Mitogen-aktivierte extrazelluläre signalregulierte Kinase(n) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RAF | Serin-Threonin-Proteinkinase |
| RAS | Protein-aktivierte Signalkaskade |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--------------------|-------------------|
| Wirkstoff: | Dabrafenibmesilat |
| Markenname: | Tafinlar |
| ATC-Code: | L01XE23 |

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

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

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| Nicht beantragt | EU/1/13/865/001 | 50mg | 28 |
| 07699842 | EU/1/13/865/002 | 50mg | 120 |
| Nicht beantragt | EU/1/13/865/003 | 75mg | 28 |
| 07699865 | EU/1/13/865/004 | 75mg | 120 |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Dabrafenib ist ein, selektiver reversibler und potenter ATP-kompetitiver BRAF-Inhibitor (¹Menzies et al. 2012).

Durch die BRAF V600-Mutation, die bei ca. 50% der Melanome vorkommt, kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung der BRAF-Kinase. Über den dadurch permanent stimulierten MAPK-Signalweg kommt es zu einer unregulierten Zellproliferation (¹Menzies et al. 2012).

Mit Dabrafenib kann die MAPK-Signalkaskade gezielt gehemmt und damit die unkontrollierte Zellproliferation unterbunden werden, was die Grundlage der anti-tumoralen Wirkung der Substanz darstellt.

- „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.

Dabrafenib zeigt eine vergleichbare inhibitorische Aktivität der BRAF-Kinasen vom Menschen, von Ratten, Hunden und Affen. In biochemischen Untersuchungen zeigte Dabrafenib eine höhere Affinität zu den mutierten BRAF-Varianten als zum BRAF-Wildtyp (²European Medicines Agency (EMA) 2013).

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist. 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 verschiedenen Tiermodellen in vivo.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Melanom-Patienten mit der BRAF-V600-Mutation führte die Gabe von Dabrafenib zu einer Inhibition des phosphorylierten ERK im Vergleich zum Ausgangswert.“ (Auszug aus ³Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) EMA 2013)

Die Hemmung des MAPK-Signalwegs durch Dabrafenib konnte in in-vitro Studien mit BRAF V600-positiven Zelllinien und Tiermodellen gezeigt werden (⁴King et al. 2013). Bei Patienten mit BRAF V600-positivem Melanom war nach der Gabe von Dabrafenib ebenfalls eine Inhibition von ERK im Vergleich zum Ausgangswert nachweisbar (⁵Falchook et al. 2012).

Mit der BRAF V600-Mutation steht ein prädiktiver Biomarker zur Verfügung, der es ermöglicht, die Therapie mit BRAF-Inhibitoren gezielt bei den Patienten einzusetzen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, von der Therapie zu profitieren. Dabrafenib stellt somit eine zielgerichtete und individualisierte Therapie dar, die spezifisch bei der definierten Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom zum Einsatz kommt.

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

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Weitere Anwendungsgebiete für das zu bewertende Arzneimittel liegen derzeit nicht vor.

Abgrenzung zu anderen Arzneimitteln mit Zulassung im Anwendungsgebiet

In Deutschland sind folgende Wirkstoffe zur Therapie des (nicht resezierbaren oder) metastasierten Melanoms zugelassen:

| Wirkstoff | ATC Code | Anwendungsgebiet | Quelle |
|------------|----------|---|---|
| Dacarbazin | L01AX04 | Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignem Melanom | ⁶ Fachinformation Detimedac 2010; ⁷ Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010) |
| Lomustin | L01A D02 | In Kombinationstherapie bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) | ⁸ Fachinformation Cecenu 2012) |
| Ipilimumab | L01XC11 | Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen | ⁹ Fachinformation |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| | | | |
|-------------|---------|--|--|
| | | bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben | Yervoy 2012) |
| Vemurafenib | L01XE15 | Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom | (¹⁰ Fachinformation Zelboraf 2013) |

Bei **Dacarbazin** und **Lomustin** handelt es sich um Zytostatika, deren antineoplastische Wirkung auf einen alkylierenden Effekt auf die DNA zurückzuführen ist (¹¹Lens, Eisen 2003):

- **Dacarbazin** ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei **Dacarbazin** zugrunde liegen. **Dacarbazin** selbst wird als unwirksam angesehen, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch abgebaut zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden.“ (Auszug aus (⁶Fachinformation Detimedac 2010).
- „**Lomustin** ist ein zytostatisch wirksames Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen. Der **Cecenu**-Wirkstoff **Lomustin** zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNS und führt zu DNS-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen.“ (Auszug aus (⁸Fachinformation **Cecenu** 2012)

Alkylierende Zytostatika hemmen die DNA-Replikation. Die Hemmung des Zellzyklus durch Alkylanzien ist tumorunspezifisch und betrifft alle Körperzellen, die sich in der Replikationsphase befinden. Die Chemotherapie mit **Dacarbazin** bzw. **Lomustin** ist somit nicht zielgerichtet.

Ipilimumab ist ein anti-CTLA-4-Antikörper, der durch die Blockade von CTLA-4 die T-Zell-vermittelte Immunantwort des Körpers verstärken kann.

- CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) ist ein Hemmer der T-Zell-Aktivierung. **Ipilimumab** ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, welcher speziell das inhibitorische Signal von CTLA-4 blockiert, was zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumore und damit zum Tumorzelltod führt. Der Wirkungsmechanismus von **Ipilimumab** ist indirekt und erfolgt über die Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort.“ (Auszug aus (⁹Fachinformation **Yervoy** 2012)

Die antitumorale Wirkung erfolgt somit indirekt über die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems. Das Tumorsprechen tritt im Allgemeinen verzögert ein, d.h. bis zu 3 Monate und länger nach Therapiebeginn (¹²Weber et al. 2012; ¹³Hodi et al. 2010; ¹⁴Robert et

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

al. 2011) Ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Ipilimumab steht derzeit nicht zur Verfügung (¹⁵Garbe et al. 2012).

Bei **Vemurafenib** handelt es sich wie bei Dabrafenib um einen selektiven BRAF-Inhibitor.

- Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase. Mutationen des BRAF-Gens, die Valin an der Aminosäureposition 600 ersetzen, führen zu einer konstitutiven Aktivierung des BRAF-Proteins, was die Zellproliferation in Abwesenheit der für die Proliferation normalerweise notwendigen Wachstumsfaktoren auslösen kann. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Vemurafenib ein potenter Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Kodon 600 ist. Diese inhibitorische Wirkung wurde durch ERK-Phosphorylierung und zelluläre anti-Proliferations-Versuche in vorhandenen Melanom-Zelllinien, die das V600-mutierte BRAF aufweisen, bestätigt.“ (Auszug aus (¹⁰Fachinformation Zelboraf 2013).

Der Wirkmechanismus der beiden Substanzen Dabrafenib und Vemurafenib ist im Wesentlichen identisch; es handelt sich bei beiden Wirkstoffen um ATP-kompetitive Hemmstoffe der aktivierten BRAF-Kinase. Die selektiven BRAF-Inhibitoren kommen somit nur bei Patienten mit BRAF-Mutation-positivem Melanom zum Einsatz. Unterschiede zwischen Dabrafenib und Vemurafenib ergeben sich hinsichtlich der Hemmkonzentrationen gegenüber verschiedener RAF-Kinasen, wie im Folgenden dargestellt, sowie hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils (s. Kapitel 4.3.2.3.1.3.4. indirekter Vergleich – unerwünschte Ereignisse; (¹⁰Fachinformation Zelboraf 2013; ³Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) EMA 2013).

Tabelle 2-3: Kinaseinhibitorische Aktivität von Vemurafenib (linke Tabelle; (¹⁰Fachinformation Zelboraf 2013) bzw. Dabrafenib (rechte Tabelle; (³Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) EMA 2013)

| Kinase | Antizipierte Häufigkeit bei V600 Mutation-positivem Melanom [®] | Inhibitorische Konzentration 50 (nM) |
|-----------------------|--|--------------------------------------|
| BRAF ^{V600E} | 93,2 % | 10 |
| BRAF ^{V600K} | 5,6 % | 7 |
| BRAF ^{V600R} | 1 % | 9 |
| BRAF ^{V600D} | <0,1 % | 7 |
| BRAF ^{V600G} | <0,1 % | 8 |
| BRAF ^{V600M} | <0,1 % | 7 |

| 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 |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mit einem selektiven BRAF-Inhibitor wie Vemurafenib oder Dabrafenib kann die MAPK-Signalkaskade gezielt gehemmt und damit die unkontrollierte Zellproliferation unterbunden werden. Die selektiven BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib stellen damit im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzig zielgerichteten Therapieoptionen dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Es handelt sich um eine Zulassung durch die EU-Kommission auf Basis eines zentralen Zulassungsverfahrens bei der EMA, die somit in der gesamten EU Gültigkeit besitzt.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 4).

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 |

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 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) P < 0,0001 | | 0,37 (0,24; 0,58) 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 Komplett- 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.

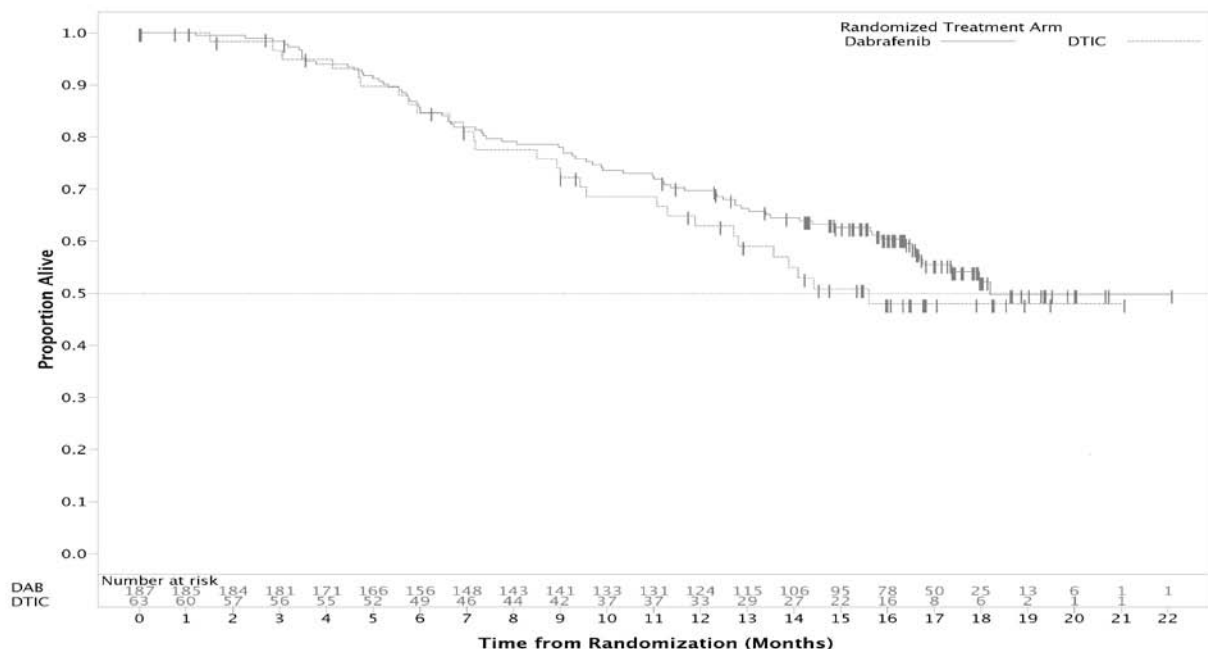
Tabelle 6: Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

| 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) |
| | Dabrafenib | 55 (29%) | |
| 18. Dezember 2012 | DTIC | 28 (44%) | 0,76 (0,48; 1,21) ^(a) |
| | Dabrafenib | 78 (42%) | |

^(a) Keine Zensierung 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 Prüfer in der Population mit der V600E-Mutation. Das bestätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde die Fachinformation zu Grunde gelegt (³Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) EMA 2013).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

| Land | Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung) | Datum der Zulassungserteilung | Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a |
|---|---|-------------------------------|--|
| Australien | Tafinlar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem (Stadium III) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom | 21.08.2013 | A |
| Europäische Union (Belgien, Bulgarien, Kroatien, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich) | Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1) – <i>siehe Tabelle 2 - 4</i> | 26.08.2013 | A |
| Kanada | Tafinlar ist angezeigt zur ralen Monotherapie von erwachsenen Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600 Mutation. Ein validierter Test ist zur Bestimmung des BRAF-Status erforderlich | 24.07.2013 | A |
| USA | Tafinlar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasierten Melanom mit einer durch einen FDA-zugelassenenen Test nachgewiesenen BRAF V600E Mutation Einschränkung: Tafinlar ist nicht angezeigt für die Behandlung von Melanom-Patienten vom BRAF-Wildtyp. | 29.05.2013 | A |
| a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben. | | | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben beruhen auf internen Informationen der Abteilung Global Regulatory Affairs des pharmazeutischen Unternehmers, Stand: 12.09.2013.

Referenzen: ³Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) EMA 2013; ¹⁶Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) USA 2013; ¹⁷Food and Drug Administration (FDA) 2013), (¹⁸GlaxoSmithKline 2013; ¹⁹GlaxoSmithKline 2013; ²⁰GlaxoSmithKline 2013; ²¹Fachinformation Tafinlar® (Dabrafenib) Australien 2013)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation und dem Draft EPAR TAFINLAR®.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Menzies, A. M., Long, G. V., Murali, R. 2012, "Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma", *Drug Des Devel.Ther.*, vol. 6, pp. 391-405.
2. European Medicines Agency (EMA) 2013, *CHMP Assessment Report Tafinlar (Procedure No. EMEA/H/C/002604/0000)*. (eingesehen am 29-7-2013)
3. Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) EMA 2013, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 18-7-2013)
4. King, A. J., Arnone, M. R., Bleam, M. R., Moss, K. G., Yang, J., Fedorowicz, K. E., Smitheman, K. N., Erhardt, J. A., Hughes-Earle, A., Kane-Carson, L. S. 2013, "Dabrafenib; Preclinical Characterization, Increased Efficacy when Combined with

- Trametinib, while BRAF/MEK Tool Combination Reduced Skin Lesions", *PloS one*, vol. 8, no. 7, p. e67583.
5. Falchook, G. S., Long, G. V., Kurzrock, R., Kim, K. B., Arkenau, T. H., Brown, M. P., Hamid, O., Infante, J. R., Millward, M., Pavlick, A. C., O'Day, S. J., Blackman, S. C., Curtis, C. M., Lebowitz, P., Ma, B., Ouellet, D., Kefford, R. F. 2012, "Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial", *Lancet*, vol. 379, no. 9829, pp. 1893-1901.
 6. Fachinformation Detimedac 2010, medac.
 7. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010, Lipomed GmbH.
 8. Fachinformation Cecenu, L. 2012, medac.
 9. Fachinformation Yervoy, I. 2012, Bristo-Myers Squibb.
 10. Fachinformation Zelboraf, V. 2013, Roche Registration Limited.
 11. Lens, M. B., Eisen, T. G. 2003, "Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma", *Expert opinion on pharmacotherapy*, vol. 4, no. 12, pp. 2205-2211.
 12. Weber, J. S., Kahler, K. C., Hauschild, A. 2012, "Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab", *J.Clin.Oncol.*, vol. 30, no. 21, pp. 2691-2697.
 13. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbe, C., Peschel, C., Quirt, I., Clark, J. I., Wolchok, J. D., Weber, J. S., Tian, J., Yellin, M. J., Nichol, G. M., Hoos, A., Urba, W. J. 2010, "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma", *N.Engl.J.Med.*, vol. 363, no. 8, pp. 711-723.
 14. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., JW, M. D., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J. F., Testori, A., Grob, J. J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H., Jr., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., Francis, S., Chen, T. T., Humphrey, R., Hoos, A., Wolchok, J. D. 2011, "Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma", *N.Engl.J.Med.*, vol. 364, no. 26, pp. 2517-2526.
 15. Garbe, C., Peris, K., Hauschild, A., Saiag, P., Middleton, M., Spatz, A., Grob, J. J., Malvehy, J., Newton-Bishop, J., Stratigos, A., Pehamberger, H., Eggermont, A. M. 2012, "Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012", *Eur.J.Cancer*, vol. 48, no. 15, pp. 2375-2390.
 16. Fachinformation Tafinlar (dabrafenib) USA 2013, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 4-6-2013)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Food and Drug Administration (FDA) 29-5-2013,"Zulassung Tafinlar (Dabrafenib) FDA"
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (eingesehen am 25-7-2013)
18. GlaxoSmithKline 2013, *Gebrauchsinformation Tafinlar (Dabrafenib) USA*. (eingesehen am 12-8-2013)
19. GlaxoSmithKline 2013, *Product Monograph Tafinlar (Dabrafenib), Canada*. (eingesehen am 9-8-2013)
20. GlaxoSmithKline 2013, *Registration Status Tafinlar (Dabrafenib) Hard Capsules 50 mg and 75 mg - Unresectable/Metastatic Melanoma with BRAF V600 mutation*. (eingesehen am 12-9-2013)
21. Fachinformation Tafinlar® (Dabrafenib) Australien 2013, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 17-9-2013)