

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (*Tafinlar*[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Melanom

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

Stand: <<19.09.2013>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	62
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	70
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	71
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Fallzahlen für Patienten mit malignem Melanom (ICD-10: C43) der Jahre 2008-2010. Quelle: (⁵⁴ Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 2013), Datenstand: Dezember 2012	27
Tabelle 3-2: Verteilung inzidenter Patienten 2010 auf AJCC-Stadien. Quelle: a (⁵² Klug et al. 2012).....	27
Tabelle 3-3: Relatives 5-Jahres Überleben. Quelle: (⁵² Klug et al. 2012).....	28
Tabelle 3-4: Geschätzte Anzahl prognostizierter rezidiver Patienten für inzidente Patienten 2010.	29
Tabelle 3-5: Mortalität für malignes Melanom (ICD C43) der Jahre 2008-2010. Quelle: (⁶⁰ Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 2013). ...	29
Tabelle 3-6: Geschätzte Todesfälle für 2010 anteilig an der Gesamtzahl inzidenter Patienten im jeweiligen Stadium. Quellen: a (⁶¹ Weide et al. 2013), b (⁶² Korn et al. 2008). ...	29
Tabelle 3-7: Geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Modelle 1-3	30
Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz der nächsten 5 Jahre.....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	53
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	55
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten von Dabrafenib in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile.....	58
Tabelle 3-20: Dosisanpassungsschema für Dabrafenib, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (adverse event, AE)	66

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary
Risk Minimization Measures) 71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Stadieneinteilung des Melanoms des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (deutschen Fassung gemäß S3-Leitlinie) ² Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ⁴ Balch et al. 2009):	15
Abbildung 3-2: M-Klassifikation des Melanoms (⁴ Balch et al. 2009) (deutschen Fassung gemäß S3-Leitlinie) ² Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013):	16
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs (Quelle: (⁸ Vultur et al. 2011))	17
Abbildung 3-4: Tabelle 3.8.1 Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004, ICD-10 C43	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC-Klassifikation	Anatomisch- Therapeutisch- Chemische Klassifikation
AUC	Area under the curve
BCRP	Humanes Brustkrebs-Resistenz-Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	B rapidly accelerated fibrosarcoma
BSC	Best supportive care
CT	Computertomographie
CTC-AE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0)
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
cuSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DUR	Drug Utilisation Review, Betrachtung des Gebrauchs von Arzneimitteln
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
H	Körpergröße
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LDH	Laktatdehydrogenase
MAP / MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
Mg	Milligramm
MRP	Multidrug Resistance Related Protein
ms	Millisekunden
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NYHA	New York Heart Association Class
O	Oberfläche
OATP	Humanes Transport-Polypeptid für organische Anionen
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PFS	Progressionsfreies Überleben
Pgp	P-Glykoprotein
q3w	Alle 3 Wochen
QTc	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus)
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
SGB	Sozialgesetzbuch
St.	Stück
TRM	Tumorregister München
TZM	Tumorzentrum München
UGT	Glucuronid-konjugierendes Enzym
VerfO	Verfahrensordnung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das Anwendungsgebiet „Monotherapie von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ hat der G-BA Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib im Rahmen des Beratungsgesprächs 2012-B-053 am 07.11.2012 festgelegt (¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012).

Als Zielpopulation gelten diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die zugelassene Indikation lautet: „Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 – Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom“. Gegenüber der Beratungsanforderung hat sich die Formulierung der Indikation geändert. Diese Änderung hat nach Einschätzung von GSK keine Bedeutung für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom fand am 7. November 2012 statt (Vorgangsnummer 2012-B-053) (²Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Als zweckmäßige Vergleichstherapie im genannten Anwendungsgebiet wurde gemäß den Kriterien der G-BA Verfahrensordnung Dacarbazin festgelegt. Die Niederschrift zum Beratungsgespräch liegt dem Dossier bei (¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012).

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt entsprechend der folgenden Kriterien nach 5. Kapitel §6 Abs. 3 VerfO, wie oben beschrieben:

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

Ad 1: Wirkstoffe, die eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet haben, sind Dacarbazin, Lomustin, Ipilimumab und Vemurafenib. Dabei ist das Anwendungsgebiet von Vemurafenib (³Fachinformation Zelboraf 2013) identisch mit dem von Dabrafenib. Die Anwendungsgebiete von Ipilimumab, Dacarbazin und Lomustin (⁴Fachinformation Yervoy 2012; ⁵Fachinformation Dacarbazin 2010; ⁶Fachinformation Detimedac 2010; ⁷Fachinformation Cecenu 2012) schließen das vorliegende Anwendungsgebiet von Dabrafenib ein, sind jedoch nicht auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation beschränkt. Zu beachten ist, dass Ipilimumab nur als Second-Line Therapie zugelassen ist.

Ad 2: Als nicht-medikamentöse Therapien kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie bzw. die Resektion (bei resektablem metastasiertem Melanom) in Betracht. Patienten, für die eine Strahlentherapie bzw. Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet Ausnahmefälle dar. Als Zielpopulation für die vorliegende Fragestellung werden diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten angesehen, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Ad 3. Für die Wirkstoffe Ipilimumab und Vemurafenib wurde im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (best supportive care bzw. Dacarbazin) festgestellt (⁸Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012; ⁹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Der Beschluss wurde für Vemurafenib bis zum 6. September 2013 und für Ipilimumab bis zum 2. August 2017 befristet.

Ad 4. Die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie für die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet lautet „Bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchgeführt werden“ (Empfehlungsstärke A; Evidenzlevel 1b; Konsensstärke 76%) (¹⁰Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Im Algorithmus zur medikamentösen Therapie im Stadium IV wird bzgl. der Therapiesequenz hinsichtlich der Tumorlast und Dynamik der Progression differenziert. Für Patienten mit niedriger Tumorlast bzw. geringer Progression „soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden“ (Empfehlungsstärke A; Evidenzlevel 1b; Konsensstärke 79%); eine Monotherapie mit Dacarbazin „kann (...) angeboten werden“ (Empfehlungsstärke 0; Evidenzlevel 1b; Konsensstärke 85%). Eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit konnte bisher weder für Dacarbazin noch für die als Chemotherapeutika mit äquivalenter Wirksamkeit eingestuften Medikamente Temozolomid und Fotemustin gezeigt werden (¹⁰Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013).

Die aktuell verfügbaren National Comprehensive Cancer Network (NCCN)- und europäischen Leitlinien empfehlen Vemurafenib, Ipilimumab und die Teilnahme an einer klinischen Studie als bevorzugte Therapieoptionen beim metastasierten Melanom (¹¹National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013; ¹²Dummer et al. 2012; ¹³Garbe et al. 2012) Dacarbazin kann hiernach zur Behandlung des BRAF-positiven metastasierten Melanoms zum Einsatz kommen, falls Vemurafenib und Ipilimumab nicht verfügbar sind bzw. eine Tumorprogression unter den genannten Therapien aufgetreten ist.

Die Leitlinienrecherche und die verfügbaren Verordnungsdaten (¹⁴ims Health GmbH 2013) deuten aus Sicht von GSK darauf hin, dass die Therapie mit einem BRAF-spezifischen Inhibitor den neuen Standard für das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt. Als Alternative in bestimmten Therapiesituationen stehen Ipilimumab oder eine Monotherapie (üblicherweise Dacarbazin) zur Verfügung.

Ad 5. Für die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen Vemurafenib, Ipilimumab (zugelassen nur als Second-Line-Therapie) oder eine Monotherapie mit Dacarbazin oder Lomustin in Frage. Aus Sicht von GSK ergibt sich aus den Leitlinien und der vorliegenden Evidenz, dass Vemurafenib nach den Kriterien 1 bis 4 die zweckmäßige Vergleichstherapie sein sollte, so dass das Kriterium 5 (Wirtschaftlichkeit) nicht relevant ist. Es ist zudem zu anmerken, dass der Punkt 5 durch die Neuregelung der „Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungspreisverhandlungen nach §130b SGB V“ in Folge des „Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher anderer Vorschriften“ (Artikel 4) hinfällig ist (¹⁵Bundesrat 2013).

Nach Einschätzung des G-BA vom November 2012 stellt Vemurafenib hingegen „noch nicht den alleinigen Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar“ (¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Der G-BA begründet dies mit der Unsicherheit der Datenlage zu Vemurafenib, die zur Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als „Hinweis“ und zur Befristung des Beschlusses geführt hat. Des Weiteren ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, nach 5. Kapitel §6 Abs. 4 Satz 1 VerfO für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen.

GSK folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der nach formalen Kriterien festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin für das vorliegende Anwendungsgebiet. Aus den oben genannten Gesichtspunkten stellt sich für GSK jedoch die Frage, ob ein Vergleich beider Substanzen aus der Klasse der spezifischen BRAF-Inhibitoren hinsichtlich der Versorgungssituation und Therapieentscheidung nicht informativer und relevanter wäre. Um auch diesen Vergleich zu gewährleisten und damit eine Einordnung von Dabrafenib in die Klasse der spezifischen BRAF-Inhibitoren zu ermöglichen, stellt GSK in Abschnitt 4.3.2.3.1. daher zusätzlich Daten zum indirekten Vergleich versus Vemurafenib zur Verfügung.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

3.1.1

Grundlage ist das Beratungsgespräch 2012-B-053.

3.1.2

Zusätzlich zur systematischen Leitlinien- und Evidenzrecherche, die der G-BA im Rahmen der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat, erfolgte eine orientierende Recherche hinsichtlich der jüngst publizierten Leitlinien in Deutschland, den USA sowie auf europäischer Ebene.

Die aktuelle Verordnungssituation in Deutschland wurde anhand von IMS Verordnungsdaten ermittelt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-053.*
2. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012, *Beratungsanforderung Dabrafenib (2012-B-053).* (eingesehen am 27-9-2012)
3. Fachinformation Zelboraf, V. 2013, Roche Registration Limited.
4. Fachinformation Yervoy, I. 2012, Bristo-Myers Squibb.
5. Fachinformation Dacarbazin 2010, Lipomed GmbH.
6. Fachinformation Detimedac 2010, medac.
7. Fachinformation Cecenu, L. 2012, medac.
8. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 6-9-2012, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib"
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/30/#tab/beschluesse> (eingesehen am 4-4-2013)
9. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2-8-2012, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab"
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/16/#tab/beschluesse> (eingesehen am 4-4-2013)
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013, "S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms""

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/> (eingesehen am 12-4-2013)

11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013, "Melanoma - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology"

<http://www.nccn.com/index.php> (eingesehen am 12-4-2013)

12. Dummer, R., Hauschild, A., Guggenheim, M., Keilholz, U., Pentheroudakis, G. 2012, "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann.Oncol.*, vol. 23 Suppl 7, p. vii86-vii91.
13. 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.
14. ims Health GmbH 2013, *Melanom Tracking Q1/2013 - Übersicht Hochrechnung GKV-Ebene pro Quartal*. (eingesehen am 24-7-2013)
15. Bundesrat 2013, *Drittes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (3.AMÄndG)*. (eingesehen am 23-7-2013)

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ätiologie und Prognose

Das Melanom ist eine maligne Tumorerkrankung der Haut. Im Gegensatz zu anderen Hauttumoren wie dem Basaliom oder dem Plattenepithelkarzinom weist das Melanom eine weitaus höhere Aggressivität und Tendenz zur Metastasierung auf (¹Flaherty 2012). Entsprechend ist das Melanom für mehr als 90% der Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 60 Jahren und für Männer bei 66 Jahren (³Robert Koch Institut (RKI) 2012).

Neben der ethnischen Herkunft stellen die genetische Disposition und eine UV-Exposition, insbesondere während der Kindheit und Jugend, die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für das kutane Melanom dar. Etwa 90% der Melanome treten an sonnenexponierten Hautregionen auf (¹Flaherty 2012). In Bevölkerungsgruppen mit starker Pigmentierung (Afrikaner, Asiaten) ist das Melanom – mit Ausnahme von Melanomen an Schleimhäuten und Akren (mit „Akren“ werden die äußersten endenden Körperteile wie Finger und Zehen, Nase und Kinn bezeichnet) - äußerst selten (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). 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. Dies wird unter anderem auf das veränderte Urlaubs- und Freizeitverhalten in den letzten Jahrzehnten mit zunehmender UV-Exposition zurückgeführt (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013).

Die Prognose für Patienten mit malignem Melanom ist abhängig vom Stadium der Erkrankung (s. Abbildung 3-1 Stadieneinteilung und Abbildung 3-2 M-Klassifikation). Bei Diagnose im Frühstadium (Stadium IA) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 97 % (⁴Balch et al. 2009). Bei Patienten mit Stadium IV-Melanom beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate hingegen nur 15-20%. Die 1-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Fernmetastasen der Stadien M1a, M1b und M1c wurden mit 62%, 53% bzw. 33% berichtet (⁴Balch et al. 2009; ⁵American Cancer Society (ACS) 2012).

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

Abbildung 3-1: Stadieneinteilung des Melanoms des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (deutschen Fassung gemäß S3-Leitlinie)⁽²⁾ Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ⁴Balch et al. 2009):

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

*Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.

Abbildung 3-2: M-Klassifikation des Melanoms (⁴Balch et al. 2009) (deutschen Fassung gemäß S3-Leitlinie) (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013):

Die Metastasierung manifestiert sich üblicherweise zunächst in regionären Lymphknoten. Im weiteren Verlauf treten Fernmetastasen vor allem in der Haut, in subkutanem Gewebe, in der Lunge und im Gehirn auf. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln 37% der Patienten klinisch nachweisbare Hirnmetastasen, zum Zeitpunkt des Todes wurden bei über 50% der Patienten Hirnmetastasen nachgewiesen (⁶Sloan et al. 2009).

Bedeutung von BRAF

Der RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg (auch MAP-Kinase-Signalweg) stellt für viele Krebserkrankungen einen entscheidenden Proliferationsweg dar (s. schematische Darstellung in Abbildung 3-3). Onkogene Mutationen bei RAS-Genen als auch bei BRAF und MEK können zur Überaktivierung dieses Signalwegs führen (⁷Davies et al. 2002). Beim Melanom stellt die Induktion von genetischen Mutationen durch UV-Strahlung einen wichtigen Mechanismus für die Kanzerogenese dar (¹Flaherty 2012).

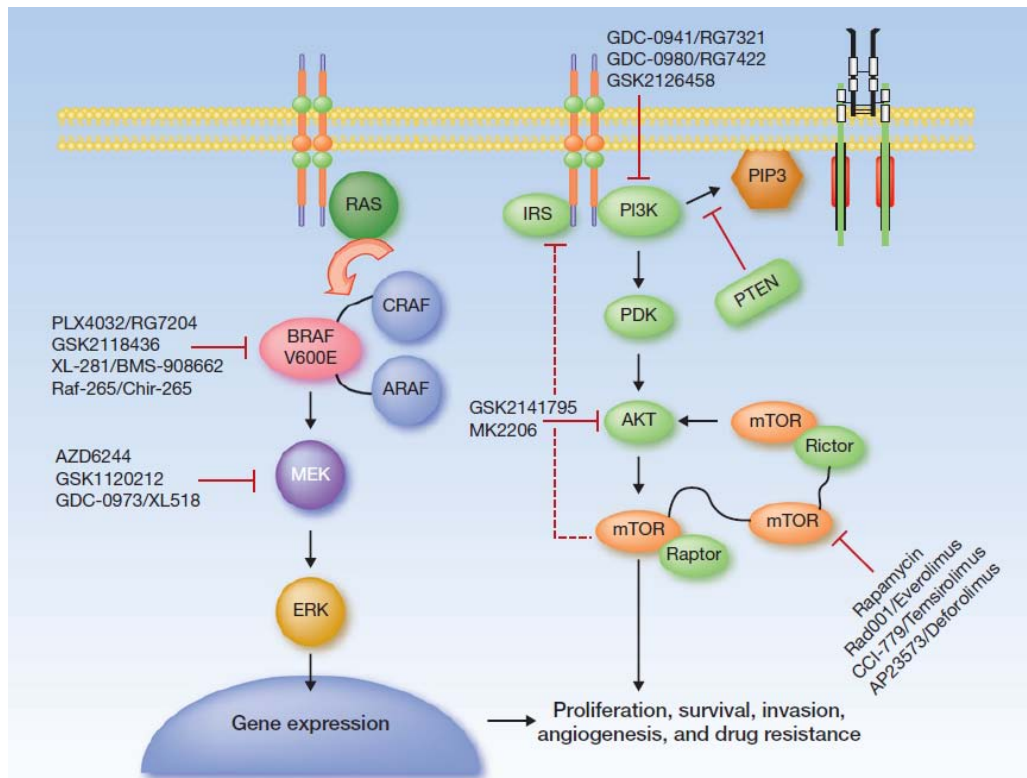


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs (Quelle: (⁸Vultur et al. 2011))

Bei etwa 50% der Melanome treten Mutationen von BRAF, einer Kinase im MAPK-Signalweg, auf. Die BRAF-V600 Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung von BRAF und damit – unabhängig von einer extrazellulären Stimulierung – zur Phosphorylierung von MEK. 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 (⁸Vultur et al. 2011; ⁹Nissan, Solit 2011).

In einer retrospektiven Untersuchung von 1112 Melanom-Patienten wurde bei 44,9% der Tumorproben eine BRAF-Mutation nachgewiesen; in der Subgruppe der kutanen nicht-akralen Melanome lag die Häufigkeit einer BRAF-Mutation bei 51,3% (¹⁰Greaves et al. 2013). In einer Untersuchung von 312 Patienten mit nicht-resezierbarem Stadium III C oder IV Melanom waren 46% der Tumore BRAF-positiv mutiert (¹¹Menzies et al. 2011). In der Mehrzahl der Fälle (ca. 75%) handelt es sich um die BRAF V600E-Mutation, eine Punktmutation, die im Austausch von Valin durch Glutaminsäure resultiert. Etwa 17% der BRAF-Mutationen sind V600K-Mutationen (Austausch von Valin durch Lysin), daneben existieren noch einige seltene andere Mutationen (¹⁰Greaves et al. 2013; ¹²Long et al. 2011).

Das Vorliegen einer BRAF-Mutation ist unter anderem assoziiert mit einem bestimmten histopathologischen Subtyp (superfiziell spreitendes oder noduläres Melanom), dem Nachweis von Mitosen, einer Lokalisation am Rumpf, keinem Hinweis auf chronische

Lichtschädigung der Haut und jüngerem Alter bei Primärdiagnose und bei Diagnose von Fernmetastasen (¹²Long et al. 2011). Hinsichtlich Geschlecht, Allgemeinzustand, Metastasierungsmuster und Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie wurden bei Patienten mit metastasiertem Melanom keine Unterschiede beobachtet (¹²Long et al. 2011). Daten aus einigen Fallserien deuten darauf hin, dass das Vorliegen einer BRAF-Mutation – ohne den Einsatz von BRAF-Inhibitoren – prognostisch ungünstig ist. Die Datenlage ist hier jedoch nicht eindeutig und in jüngster Zeit durch die neuen Therapieoptionen beeinflusst (¹²Long et al. 2011; ¹³Kumar et al. 2003).

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. Die Hemmung des Signalwegs durch Dabrafenib konnte anhand der Suppression von ERK, einem nachgelagerten Marker im MAPK-Signalweg, in in-vitro Studien mit BRAF V600-positiven Zelllinien und Tiermodellen gezeigt werden (¹⁴Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013). Bei Patienten mit BRAF V600-positivem Melanom war nach der Gabe von Dabrafenib ebenfalls eine Inhibition von ERK im Vergleich zum Ausgangswert nachweisbar (¹⁵Falchook et al. 2012).

Zielpopulation

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib für Patienten mit malignem Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt; Dabrafenib sollte bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden (¹⁴Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013).

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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Inzidenz des malignen Melanoms der Haut ist in Deutschland ein steigender Trend zu verzeichnen. Seit den 1980er Jahren haben sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten von Frauen und Männern mehr als verdreifacht auf fast 18000 Neuerkrankungen im Jahr 2008 (³Robert Koch Institut (RKI) 2012). Bezogen auf die Häufigkeit der Krebsneuerkrankungen

steht das Melanom bei Männern an achter Stelle und bei Frauen an fünfter Stelle (³Robert Koch Institut (RKI) 2012). Die Mortalitätsraten liegen seit der Jahrtausendwende relativ konstant bei etwa 2500 Sterbefällen pro Jahr (³Robert Koch Institut (RKI) 2012).

Therapeutischer Bedarf und Therapieoptionen

Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom, das nicht reseziert werden kann, haben eine sehr schlechte Prognose. Bei Patienten mit Stadium IV-Melanom beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 15-20% (⁵American Cancer Society (ACS) 2012), das mediane Überleben liegt etwa bei 8 (\pm 2) Monaten (¹⁶Garbe et al. 2011).

Bei einem nicht kurativ resezierbarem Melanom kommt primär eine systemische Therapie in Frage. Eine Metastasektomie oder Bestrahlung kann zur Verbesserung der lokalen Kontrolle und Palliation erwogen werden. Es liegen jedoch keine Daten aus randomisierten Studien vor, die einen Überlebensvorteil der Metastasektomie oder Strahlentherapie im fernmetastasierten Stadium belegen (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Eine Besonderheit stellen in diesem Zusammenhang Hirnmetastasen dar – bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen kann eine stereotaktische Bestrahlung oder Operation lebensverlängernd sein (¹⁷Eigentler et al. 2011).

Für die medikamentöse Therapie des metastasierten Melanoms sind in der deutschen S3-Leitlinie die folgenden Therapieoptionen aufgeführt (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013):

- Monochemotherapie mit Dacarbazin, Temozolomid oder Fotemustin, Polychemotherapie, Biochemotherapie mit Interferon-alpha oder Interleukin-2
- Immuntherapie mit Ipilimumab
- Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren: BRAF-Inhibitoren (bei Vorliegen einer BRAF-Mutation) und c-Kit-Inhibitoren (bei Vorliegen einer c-Kit-Mutation)

Chemotherapie

Vor mehr als 30 Jahren wurde Dacarbazin zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen. Dacarbazin stellte mangels effektiver Therapiefortschritte in dieser Indikation über Jahrzehnte die Standardtherapie dar, obgleich für die Therapie mit Dacarbazin kein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ¹⁸Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010; ¹⁹Fachinformation Detimedac 2010).

Dacarbazin wird üblicherweise in Dosierungen von 800-1200 mg/m² i.v. am Tag 1 oder 250mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 alle 3-4 Wochen eingesetzt (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Die empfohlene Dosierung der Dacarbazin-Präparate in Deutschland ist für Dacarbazin Lipomed 200 bis 250mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 alle 3 Wochen oder alternativ 850 mg/m² i.v. am Tag 1 alle 3 Wochen (¹⁸Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010) und für Detimedac[®] 200-250mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 alle 3 Wochen oder alternativ 850 mg/m² i.v. am Tag 1 alle 3 Wochen (¹⁹Fachinformation Detimedac 2010). Auf die Behandlung mit Dacarbazin sprechen im Durchschnitt nur etwa 15% der Patienten an; das Ansprechen ist meist von kurzer Dauer (²⁰Lui et al. 2007). In jüngeren Phase III-Studien (ohne Crossover), in denen Dacarbazin untersucht wurde, betrug das mediane progressionsfreie Überleben etwa 2 Monate und das mediane Gesamtüberleben 9-11 Monate (²¹Patel et al. 2011; ²²Robert et al. 2011; ²³Hersh et al. 2012). Die Zytostatika Temozolomid und Fotemustin werden als äqui-effektiv im Vergleich zu Dacarbazin eingestuft, sind jedoch in Deutschland nicht für die Therapie des Melanoms zugelassen (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ²¹Patel et al. 2011; ²⁴Avril et al. 2004). Lomustin, das für die Therapie metastasierter maligner Melanome zugelassen ist, wird in Deutschland praktisch nicht eingesetzt und findet sich nicht in den Leitlinien (²⁵Fachinformation Cecenu 2012; ²⁶Dummer et al. 2012; ²⁷Garbe et al. 2012; ²⁸National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013; ²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ²⁹ims Health GmbH 2013).

Weitere Chemotherapeutika wie Platinanaloga, Vinca-Alkaloide oder Paclitaxel sind in Deutschland derzeit nicht für die Therapie des Melanoms zugelassen; in der Leitlinie werden für diese Wirkstoffe keine Empfehlungen ausgesprochen (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013).

Mit einer Polychemotherapie können höhere Ansprechraten erzielt werden, jedoch bei hohen Toxizitätsraten und ohne signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben (³⁰Eigentler et al. 2003; ²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Die S3-Leitlinie gibt keine evidenzbasierte Empfehlung für die Polychemotherapie.

Der Einsatz einer Biochemotherapie, bestehend aus einer Polychemotherapie kombiniert mit Interferon-alpha und/oder Interleukin-2, wird aufgrund der hohen Toxizität und der Unsicherheit hinsichtlich eines Überlebensvorteils nicht empfohlen (³¹Ives et al. 2007; ³²Hamm et al. 2008; ²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013).

Immuntherapie

Seit dem Jahr 2011 steht Ipilimumab als Immuntherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, zur Verfügung (³³Fachinformation Yervoy 2012). Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch die Inhibition des „Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4“ (CTLA4) die T-Zell-vermittelte Immunantwort des Körpers verstärken kann. Ipilimumab (3 mg/kg) wird intravenös über 90 Minuten alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht.

Mit Ipilimumab konnte erstmals seit Jahrzehnten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Melanom gezeigt werden; die „moderate Verlängerung der Überlebensdauer“ wurde durch den G-BA als „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „best supportive care“ (BSC) eingestuft (³⁴Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). In der Zulassungsstudie betrug das mediane Gesamtüberleben mit Ipilimumab 10 Monate im Vergleich zu 6 Monaten mit einer experimentellen Vakzine-Therapie bei Patienten, die bereits systemisch vorbehandelt waren (³⁵Hodi et al. 2010; ³³Fachinformation Yervoy 2012). In einer weiteren Phase III-Studie zur Kombination von Ipilimumab (10 mg/kg q3w) und Dacarbazin als First-Line Therapie betrug das mediane Überleben 11,2 Monate für die Kombination aus Ipilimumab und Dacarbazin im Vergleich zu 9,1 Monaten für Dacarbazin allein (²²Robert et al. 2011).

Die Behandlung mit Ipilimumab kann zu schweren immunvermittelten Reaktionen führen – insbesondere können gastrointestinale, kutane, hepatische, neurologische oder endokrine Nebenwirkungen auftreten (³³Fachinformation Yervoy 2012). Die Nebenwirkungen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein und einen Therapieabbruch erforderlich machen. Umfangreiche Hinweise zum Nebenwirkungsmanagement sind Bestandteil des „Risk Management Plans“ zu Ipilimumab (³⁶European Medicines Agency (EMA) 2011; ³⁷Weber et al. 2012).

Die Ansprechraten bei der Therapie mit Ipilimumab betragen 11- 15%. Das Tumoransprechen tritt im Allgemeinen verzögert ein, d.h. bis zu 3 Monate und länger nach Therapiebeginn (³⁵Hodi et al. 2010; ²²Robert et al. 2011; ³⁷Weber et al. 2012). Ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Ipilimumab steht derzeit nicht zur Verfügung (²⁷Garbe et al. 2012). Eine Eingrenzung auf Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Therapie profitieren, ist a priori nicht möglich. Es muss daher in Kauf genommen werden, dass von allen mit Ipilimumab behandelten Patienten der weitaus größere Teil offenbar keinen Nutzen von der Behandlung hat. Wenn die Behandlung mit Ipilimumab hingegen anspricht, haben die Patienten eine Chance auf Langzeitüberleben.

Ipilimumab stellt gemäß Zulassungsstatus und aktuellen Leitlinien eine Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit geringer Tumorlast und langsamer Progression dar. Für Patienten mit hoher Tumorlast bzw. rascher Progression und entsprechend kurzer Lebenserwartung wird die Therapie mit Ipilimumab nicht empfohlen (Algorithmus medikamentöse Therapie im Stadium IV (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ²⁷Garbe et al. 2012).

Alternative Immuntherapien, wie Interleukin-2 und Interferon-alpha, sind in Europa nicht zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen. Die Zytokintherapie ist mit hoher Toxizität und einem geringen Prozentsatz langanhaltender Remissionen assoziiert; ein Überlebensvorteil ist im metastasierten Stadium nicht belegt (³⁸Petrella et al. 2007; ²⁷Garbe et al. 2012).

Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren

c-Kit-Inhibitoren

Die Option einer Behandlung mit einem c-Kit-Inhibitor wie Imatinib kann eine Therapieoption beim Vorliegen sensitiver c-Kit-Mutationen oder -Amplifikationen darstellen, jedoch ist Imatinib nicht für die Therapie des Melanoms zugelassen. c-Kit-Mutationen sind beim kutanen Melanom selten und treten vornehmlich beim akral-lentiginösen und beim Schleimhautmelanom auf (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ³⁹Carvajal et al. 2011; ⁴⁰Guo et al. 2011). Für die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet sind c-Kit-Inhibitoren nicht zugelassen.

BRAF-Inhibitoren

Für Patienten mit Melanom mit BRAF-V600 Mutation, d.h. für das vorliegende Anwendungsgebiet, empfiehlt die S3-Leitlinie die Therapie mit einem BRAF-spezifischen Inhibitor (Empfehlungsstärke A; Evidenzlevel 1b; Konsensstärke 76%) (²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013).

Für die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib wurde in Phase III-Studien eine Überlegenheit gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Dacarbazin gezeigt (⁴¹Chapman et al. 2011; ⁴²Hauschild et al. 2012). In den jeweils neuesten publizierten Auswertungen der BRIM-3-Studie zu Vemurafenib liegt das mediane Gesamtüberleben bei 13,6 Monaten (⁴³Chapman et al. 2012), für Dabrafenib wurde in der BREAK-3-Studie ein Median für das Gesamtüberleben von 18,2 Monaten erreicht (⁴⁴Hauschild et al. 2013). Das progressionsfreie Überleben beträgt in beiden Studien 6,9 Monate und die Ansprechraten liegen bei 57 bzw. 59% (⁴³Chapman et al. 2012; ⁴⁴Hauschild et al. 2013).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dabrafenib

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom stehen bisher kaum Therapieoptionen zur Verfügung. Da das fortgeschrittene/metastasierte Melanom weitgehend Chemotherapie-refraktär ist, stellen Zytostatika als Mono- oder Polychemotherapie keine zufriedenstellende Therapie dar. Über mehrere Jahrzehnte hinweg konnte trotz intensiver Forschung keine Verbesserung der Therapieoptionen beim Melanom erzielt werden; viele der untersuchten Kombinationstherapien aus Chemo- und/oder Immuntherapeutika sind zudem mit erheblicher Toxizität assoziiert. Für Patienten mit Hirnmetastasen und entsprechend besonders schlechter Prognose ist bisher keine systemische Therapie mit belegter Effektivität verfügbar. Neben Ipilimumab stellen die zielgerichteten Therapien zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom mit BRAF V600-Mutation somit einen Paradigmenwechsel dar.

Die erhebliche Verbesserung der Ansprechraten, der Dauer des Ansprechens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zum bisherigen Standard Dacarbazin sind ein Zeichen der ausgeprägten Wirksamkeit der zielgerichteten Therapie mit BRAF-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Melanom, das eine BRAF V600-Mutation aufweist. 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. Im Gegensatz zur Chemotherapie und zur Immuntherapie mit Ipilimumab stellen BRAF-Inhibitoren somit eine zielgerichtete und individualisierte Therapie dar, die spezifisch bei einer definierten Subgruppe von Patienten zum Einsatz kommt. Patienten ohne BRAF V600-Mutation, die nicht von der Therapie profitieren würden, werden somit nicht unnötig behandelt und damit auch nicht dem Risiko potenzieller Nebenwirkungen ausgesetzt.

Mit Vemurafenib steht in Deutschland seit 2012 ein Medikament dieser Substanzklasse zur Verfügung. Aus Sicht des G-BA vom November 2012 stellt Vemurafenib noch nicht den alleinigen Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar (⁴⁵Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). 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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib und Vemurafenib zunehmend zum neuen Standard.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der beiden BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib, der auf einem indirekten Vergleich der jeweiligen Zulassungsstudien beruht, gibt es, wie in Kapitel 4.3.2.3.1 erläutert, keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Kapitel 4.3.2.3.1). Die beiden Medikamente unterscheiden sich jedoch deutlich im Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich der Photosensitivität und der Gesamtrate an (schweren) unerwünschten Nebenwirkungen sowie arzneimittelbedingten Nebenwirkungen; diese Ereignisse sind bei Dabrafenib signifikant seltener (s. Kapitel 4.3.2.3.1). Insbesondere die bei Vemurafenib sehr häufige beobachtete Photosensitivität kann für Patienten sehr belastend sein, zu Einschränkungen im Alltagsleben führen und die Lebensqualität beeinträchtigen (⁴⁶Stafford et al. 2010). 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.

Darüber hinaus bietet Dabrafenib für Patienten mit Hirnmetastasen, bei denen eine Operation oder radiochirurgische Therapie nicht indiziert ist, als erste systemische Therapie den Nachweis einer Wirksamkeit; ein vergleichbarer Nachweis liegt für Vemurafenib bis dato nicht vor. Eine Verbesserung der Kontrolle von Hirnmetastasen ist von großer Bedeutung, da diese eine wichtige Todesursache beim metastasierten Melanom darstellen (⁴⁷Brand et al. 1997). Für die Ganzhirnbestrahlung oder zytotoxische Therapien liegen bislang keine Daten vor, die eine eindeutige Wirksamkeit belegen (¹⁷Eigentler et al. 2011; ²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Für Fotemustin, Temozolomid und Dacarbazin liegen die Ansprechraten bei nur 5%, für Ipilimumab bei 16% (²⁴Avril et al. 2004; ⁴⁸Schadendorf et al. 2006; ⁴⁹Margolin et al. 2012). Mit Dabrafenib wurden in der bisher größten Studie zu

Hirnmetastasen beim Melanom bei Patienten mit V600E-Mutation Ansprechraten über 30% beobachtet (⁵⁰Long et al. 2012); s. Kapitel 4.3.2.3.2).

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

Die Prävalenz des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 Ziffer: C43) in Deutschland wird vom Robert-Koch-Institut (RKI) für 2004 wie folgt geschätzt: (⁵¹Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010).

Tabelle 3.8.1

Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004, ICD-10 C43

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz		2-Jahres-Prävalenz		3-Jahres-Prävalenz		5-Jahres-Prävalenz		10-Jahres-Prävalenz	
	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil
Frauen										
0-39	1.900	0,01	3.600	0,02	5.100	0,03	7.600	0,04	11.500	0,06
40-49	1.300	0,02	2.500	0,04	3.600	0,06	5.600	0,09	9.300	0,14
50-59	1.400	0,03	2.700	0,05	3.800	0,08	5.800	0,11	9.600	0,19
60-69	1.600	0,03	3.100	0,06	4.500	0,08	6.800	0,13	11.500	0,21
70+	2.000	0,03	3.800	0,06	5.500	0,09	8.400	0,13	14.300	0,23
Gesamt	8.100	0,02	15.600	0,04	22.400	0,05	34.200	0,08	56.300	0,13
Männer										
0-39	800	<0,01	1.500	0,01	2.100	0,01	3.100	0,02	4.800	0,02
40-49	800	0,01	1.500	0,02	2.200	0,03	3.300	0,05	5.200	0,08
50-59	1.100	0,02	2.100	0,04	3.000	0,06	4.600	0,09	7.200	0,14
60-69	1.900	0,04	3.600	0,07	5.100	0,10	7.600	0,15	11.900	0,24
70+	1.600	0,04	2.900	0,08	4.000	0,11	5.700	0,15	9.600	0,26
Gesamt	6.200	0,02	11.700	0,03	16.400	0,04	24.300	0,06	38.700	0,10

Abbildung 3-4: Tabelle 3.8.1 Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004, ICD-10 C43

Wegen des schnellen Progresses und der hohen Mortalität in fortgeschrittenen Stadien beim malignen Melanom wird die Zielpopulation über die Inzidenz geschätzt. Nach Progress ist eine Weiterführung der Behandlung (¹⁴Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013) nicht mehr angezeigt, das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 6,9 Monaten für Tafinlar (¹⁴Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013). Es ist also davon auszugehen, dass Patienten im wesentlichen innerhalb eines Jahres behandelt werden und die Zielpopulation von der Inzidenz bestimmt wird. Deshalb werden zur Berechnung Modelle verwendet, die als Basis die inzidenten Fälle im Stadium der Metastasierung (AJCC III und IV) bei Erstdiagnose inkludiert.

Das Robert-Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) veröffentlichen die jährlichen Inzidenzdaten für Deutschland getrennt nach Geschlecht, Bundesland und Jahr der Erhebung. Es werden jedoch keine Inzidenzen für die einzelnen Tumorstadien veröffentlicht. Deshalb werden Daten über die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Tumorstadien bei Erstdiagnose der Präsentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2012 (⁵²Klug et al. 2012) entnommen.

Die Abschätzung der Patientenzahlen für die Zielpopulation („erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“) erfolgt mit drei aufeinander aufbauenden Modellen. In allen Modellen wurden Patienten mit Fern-

und Lymphknoten-Metastasen (Stadium III und Stadium IV) in die Zielpopulation mit aufgenommen. Die Modelle unterscheiden sich in der Abschätzung der Anzahl von Patienten, die nach einer Erstdiagnose von Stadium I bis Stadium II zu einem späteren Zeitpunkt ein nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom entwickeln. Dazu würde ein vollständiges Zurechnen aller weiteren Stadien (von Stadium I bis Stadium II) jedoch zu einer signifikanten Überschätzung der Zielpopulation führen.

Da in Deutschland keine Daten zum klinischen Verlauf erhoben werden, ist die Abschätzung der Anzahl von Patienten schwierig, die nach einer Erstdiagnose eines Melanoms des Stadiums I bis II zu einem späteren Zeitpunkt ein nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom entwickeln. Dazu werden drei Modelle verwendet, um die Zielpopulation möglichst genau abzubilden und einzugrenzen:

Modell 1 (untere Grenze):

Inzidente Patienten in den metastasierten Stadien III und IV
(nicht-resezierbar oder metastasiert)

Modell 2:

Modell 1 +

Anzahl der inzidenten Patienten in Stadium I oder II, deren Versterben innerhalb der nächsten 5 Jahre prognostiziert werden kann (und die daher zu einem späteren Zeitpunkt ein nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom entwickeln)

Modell 3 (obere Grenze):

Modell 1 +

Anzahl der Patienten, die innerhalb eines Jahres an einem malignen Melanom versterben und die nicht aus Modell 1 stammen

Modell 1:

Die untere Grenze (Modell 1) besteht aus allen Fällen, die sich bei Erstdiagnose in einem der Zulassung gemäßen Stadium (Stadium III oder IV) befinden. Patienten im Stadium I oder II bei Primärdiagnose haben in der Regel chirurgisch resezierbare Tumore. Es mag einzelne Ausnahmefälle geben, deren Anzahl vernachlässigbar ist (⁵³Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013). Grundlage für die Anteile der gesamten inzidenten Population sind die Angaben in einer Präsentation der

Qualitätskonferenz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2012, die auf Daten der Jahre 2000-2009 basiert (⁵²Klug et al. 2012). Dabei werden Patienten im Stadium 0 (in situ Tumoren) nicht weiter betrachtet, da sie nicht zur Inzidenz beitragen, die von der GEKID publiziert wurde.

Tabelle 3-1: Fallzahlen für Patienten mit malignem Melanom (ICD-10: C43) der Jahre 2008-2010. Quelle: (⁵⁴Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 2013), Datenstand: Dezember 2012

Jahr Geschlecht	2008		2009		2010	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Deutschland (Hochrechnung)	9312	9130	9624	9061	9449	9468
Deutschland (Hochrechnung) gesamt	18442		18685		18917	

Die hier dargestellten GEKID-Daten für 2009 (18685 inzidente Fälle) weichen von früheren GEKID-Daten für 2009 (17975 inzidente Fälle) ab, vermutlich aufgrund des Mikrozensus, siehe auch Anmerkung GEKID zu den Daten: „Bitte beachten Sie, dass sich die dargestellten Fallzahlen und Raten bei Neuerkrankungen (Inzidenz) auch im Nachhinein noch ändern können. Bei einer Aktualisierung der Daten/des Atlases wird der gesamte Datenbestand aktualisiert, damit können sich auch die Daten zurückliegender Jahre, aufgrund nachträglicher Meldungen, verändern. Die Daten der Mortalität ändern sich hingegen nicht mehr.“ (⁵⁵Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 2013)

Als Basis für die weiteren Berechnungen werden die aktuellsten Inzidenz-Daten des Jahres 2010 herangezogen, mit insgesamt 18917 inzidenten Fällen.

Tabelle 3-2: Verteilung inzidenter Patienten 2010 auf AJCC-Stadien. Quelle: a (⁵²Klug et al. 2012)

AJCC Stadium	Zahl Datensätze (ohne AJCC X) ^a	Verteilung auf Stadien I-IV (ohne AJCC 0, X)	Anzahl inzidenter Patienten 2010
0	8111		
I	18733	68,0%	12859
II	5434	19,7%	3730
III	2553	9,3%	1752
IV	839	3,0%	576
N	35670	27559	18917

Die Anzahl inzidenter Patienten in den relevanten Stadien III und IV beträgt somit 2328 (=1752 + 576)

Gesamtdeutsche Zahlen für den Anteil nicht-erwachsener Patienten an der Inzidenz sind nicht verfügbar, deshalb wurden Daten der Tumorregister von Bayern und Saarland verwendet. Hier liegt der Anteil von Fällen im Alter 0-19 Jahren in den Jahren 1998-2011 bei 0,56% (1998-2011, 61 von 11948 Fälle) (⁵⁶Tumorregister München 2013) und bei 0,42% (2000-2010, 8 von 1920 Fällen) (⁵⁷Krebsregister Saarland 2013; ⁵⁸Krebsregister Saarland 2013). Da dies einer maximalen Anzahl von 13 der 2328 inzidenten Fälle in Stadium III+IV entspricht und das Verzerrungspotential durch lokale Daten und unbekannte Verteilung auf die Stadien schwer abschätzbar ist, werden auf Grund des geringen Einflusses auf die Zielpopulation im Folgenden diese Fälle nicht gesondert berücksichtigt.

Modell 2:

Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Erstdiagnosen wird die Patientenpopulation eindeutig unterschätzt, da auch Patienten in den Stadien I und II nach der Erstdiagnose in die Zielpopulation fallen können.

Aus diesem Grund wird die Zahl der Fälle, bei denen sich nach Erstdiagnosestellung ein Rezidiv mit Fernmetastasen entwickelt, durch Verwendung der 5-Jahres-Überlebensrate in einem weiteren Modell abgeschätzt. Innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose finden die meisten Rezidive statt (⁵⁹Marsden et al. 2010). Dies kann zu einer Unterschätzung durch Fälle führen, deren Weiterentwicklung zu Metastasen erst nach mehr als 5 Jahren stattfindet (⁵⁹Marsden et al. 2010).

Dazu liegen folgende epidemiologischen Daten – getrennt nach Männern und Frauen - vor:

Tabelle 3-3: Relatives 5-Jahres Überleben. Quelle: (⁵²Klug et al. 2012)

Stadium	Männer N=12.153	Frauen N=12.209
0	0,998	1,007
I	0,991	0,988
II	0,730	0,791
III	0,514	0,626
IV	0,127	0,224

In Ermangelung von Daten für die Gesamtbevölkerung (Männer und Frauen) und einem „worst case“ Ansatz folgend, wurden für die Stadien I und II jeweils die niedrigeren Überlebensraten der beiden Geschlechter ausgewählt (wie markiert) und mit den Daten aus Tabelle 3-2 in Bezug gesetzt.

Tabelle 3-4: Geschätzte Anzahl prognostizierter rezidiver Patienten für inzidente Patienten 2010.

Stadium	Worst case
I	154 (= (1-0,988) * 12859)
II	1007 (= (1-0,730) * 3730)
III	852
IV	503

Somit ergibt sich als Anzahl der Patienten, deren Erstdiagnose Stadium I oder II war und die innerhalb von 5 Jahren versterben, 1161 (154 + 1007). Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass sie ebenfalls zur Zielpopulation gehören.

Modell 3:

In diesem Modell wird zu den Fällen aus Modell 1 die durch ein malignes Melanom verursachten Todesfälle addiert, die nicht bereits durch die inzidenten Patienten in Stadium III und IV abgebildet wurden. In diesem Modell werden Patienten berücksichtigt, die auf Grund eines malignen Melanoms verstorben sind, sowie weitere, die sich schon bei Diagnosestellung im Stadium III oder IV befanden und nicht innerhalb eines Jahres verstorben sind. Daher stellt dieses Modell eine Obergrenze der Zielpopulation dar.

Tabelle 3-5: Mortalität für malignes Melanom (ICD C43) der Jahre 2008-2010. Quelle: ⁽⁶⁰⁾Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 2013).

Jahr Geschlecht	2008		2009		2010	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Deutschland	1365	1135	1454	1203	1568	1143
Deutschland gesamt	2500		2657		2711	

Tabelle 3-6: Geschätzte Todesfälle für 2010 anteilig an der Gesamtzahl inzidenter Patienten im jeweiligen Stadium. Quellen: a ⁽⁶¹⁾Weide et al. 2013), b ⁽⁶²⁾Korn et al. 2008).

	1-Jahres Überleben	Geschätzte Todesfälle 2010
Mortalität 2010 (⁽⁶¹⁾ GlaxoSmithKline 2013) (N=2711)		
III (n=1752)	0,925 ^a	131 (= (1-0,925)*1752)

	1-Jahres Überleben	Geschätzte Todesfälle 2010
IV (n=576)	0,255 ^b	429 (= (1-0,255) * 576)
Mortalität 2010 ohne Todesfälle in Stadien III und IV		2151 (= 2711 – 131 -429)

Zusammenfassung der 3 Modelle

Tabelle 3-7: Geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Modelle 1-3

	Modell 1	Modell 2	Modell 3
Inzidenz 2010 Erstdiagnose Stadium III und IV	2328	2328	2328
Patienten, die nach einer Erstdiagnose von Stadium I bis II zu einem späteren Zeitpunkt ein nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom entwickeln	-	1161	2151
Summe	2328	3490	4479
Anteil GKV (0,86 (⁶³ Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010; ⁶⁴ Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2012)	2002	3001	3852
Zielpopulation (Anteil BRAF- V600 positiv: 0,46) (¹¹ Menzies et al. 2011)	921	1381	1772

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der GEKID-Inzidenzdaten für die Jahre 2008 – 2010 kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenzen weiter steigen. Setzt man den beobachteten Trend fort, ergibt sich für die nächsten 5 Jahre voraussichtlich folgendes Bild:

Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz der nächsten 5 Jahre

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz für malignes Melanom	19631	19869	20107	20345	20583	20821
Inzidenz für malignes Melanom (Stadium III oder IV)	2417	2446	2475	2504	2534	2563

Es ist unsicher, ob die Entwicklung der Inzidenz in Zukunft wirklich gleichbleibend ansteigt, aus Gründen, die in der Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigenden Faktoren und in den veränderten Maßnahmen zur Früherkennung liegen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Dabrafenib	1381 (921 – 1772)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Angaben in obiger Tabelle stammen aus den beschriebenen Modellen 1 bis 3. Die dazu verwendeten Quellen wurden bei den einzelnen Berechnungsschritten angegeben.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dabrafenib	erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom	erheblich	1381 (921 – 1772)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenzraten der Erkrankung des malignen Melanoms wurde eine Anzahl von 1381 erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Zielpopulation) ermittelt, bei welchen eine Behandlung mit Dabrafenib möglich ist. Die Prävalenz wurde nicht berücksichtigt da sich auf Grundlage der öffentlich zugänglichen Daten zur Prävalenz die Situation der Zielpopulation nicht abbilden lässt. Zudem liegt das mediane Überleben beim nicht resezierbaren oder metastasierten malignen Melanom bei unter einem Jahr, sodass die Angabe von 1-Jahres-Prävalenzen nur mit einer großen Unschärfe erfolgen kann.

Die Subgruppenanalysen zur klinischen Studie BREAK-3 zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind.

Daher ist davon auszugehen, dass alle 1381 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Dabrafenib in erheblichem Maße profitieren.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Deutschland wurden die Internetseiten des Robert-Koch-Institut (RKI), der Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), des Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK), der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren

e.V. (ADT) und des Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) durchsucht, um möglichst aktuelle Daten zu erhalten.

Zur Verteilung nach Stadien und des 5-Jahres-Überleben wurde dabei eine Präsentation der bundesweiten onkologische Qualitätskonferenz 2012 im Rahmen des „Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK)“ ausgewählt, da diese aktuelle Daten der deutschen Bevölkerung enthält.

Um Publikationen zu finden, die eventuell aktuellere Daten liefern, wurde darüber hinaus eine Pubmed-Literaturrecherche mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

1. (incidence OR prevalence OR survival) AND (melanoma) AND germany
2. (survival AND metastatic AND melanoma) AND (stage AND ("IV" OR "III"))
3. (Munich Cancer Registry OR EORTC OR "European Organisation for Research and Treatment of Cancer") AND survival AND melanoma

Bei dieser Literaturrecherche wurden allerdings keine aktuelleren Daten oder Daten mit relevanten Zusatzinformationen identifiziert.

Zudem wurden Quellen der Dossiers zur Nutzenbewertung mit Indikation „malignes Melanom“ zu Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt, die vom pU oder IQWiG verwendet wurden.

Zum Anteil BRAF positiver Melanome in metastasierten Stadien wurde eine Studie mit hoher Fallzahl in nicht-resezierbaren bzw. metastasierten Stadien herangezogen, die im Rahmen des ASCO (The American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting 2011 gehalten wurde.

Für die Berechnung des Anteils der GKV-Patienten in Deutschland wurde auf folgende Quellen zurückgegriffen:

(⁶³Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010)

(⁶⁴Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2012)

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Flaherty, K. T. 2012, "Targeting metastatic melanoma", *Annu.Rev.Med.*, vol. 63, pp. 171-183.

2. Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013, "S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms""
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/> (eingesehen am 12-4-2013)
3. Robert Koch Institut (RKI) 2012, "Krebs in Deutschland 2007/2008"
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile (eingesehen am 26-4-2013)
4. Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., Buzaid, A. C., Cochran, A. J., Coit, D. G., Ding, S., Eggermont, A. M., Flaherty, K. T., Gimotty, P. A., Kirkwood, J. M., McMasters, K. M., Mihm, M. C., Jr., Morton, D. L., Ross, M. I., Sober, A. J., Sondak, V. K. 2009, "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification", *J.Clin.Oncol.*, vol. 27, no. 36, pp. 6199-6206.
5. American Cancer Society (ACS) 20-9-2012, "Melanom Skin Cancer"
<http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-what-is-cancer> (eingesehen am 26-4-2013)
6. Sloan, A. E., Nock, C. J., Einstein, D. B. 2009, "Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review", *Cancer Control*, vol. 16, no. 3, pp. 248-255.
7. Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M. J., Bottomley, W., Davis, N., Dicks, E., Ewing, R., Floyd, Y., Gray, K., Hall, S., Hawes, R., Hughes, J., Kosmidou, V., Menzies, A., Mould, C., Parker, A., Stevens, C., Watt, S., Hooper, S., Wilson, R., Jayatilake, H., Gusterson, B. A., Cooper, C., Shipley, J., Hargrave, D., Pritchard-Jones, K., Maitland, N., Chenevix-Trench, G., Riggins, G. J., Bigner, D. D., Palmieri, G., Cossu, A., Flanagan, A., Nicholson, A., Ho, J. W., Leung, S. Y., Yuen, S. T., Weber, B. L., Seigler, H. F., Darrow, T. L., Paterson, H., Marais, R., Marshall, C. J., Wooster, R., Stratton, M. R., Futreal, P. A. 2002, "Mutations of the BRAF gene in human cancer", *Nature*, vol. 417, no. 6892, pp. 949-954.
8. Vultur, A., Villanueva, J., Herlyn, M. 2011, "Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease", *Clin.Cancer Res.*, vol. 17, no. 7, pp. 1658-1663.
9. Nissan, M. H., Solit, D. B. 2011, "The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both?", *Curr.Oncol.Rep.*, vol. 13, no. 6, pp. 479-487.
10. Greaves, W. O., Verma, S., Patel, K. P., Davies, M. A., Barkoh, B. A., Galbincea, J. M., Yao, H., Lazar, A. J., Aldape, K. D., Medeiros, L. J., Luthra, R. 2013, "Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma", *J.Mol.Diagn.*, vol. 15, no. 2, pp. 220-226.
11. Menzies, A., Visintin, L., Chatfield, M., Carlino, M., Howle, J., Scolyer, J., Thompson, J., Kefford, R., and Long, G. V. 2011, "BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma."

http://meetinglibrary.asco.org/search/site/8507?the_title=&the_author=&vm_session_name=&the_abstract_no=&vm_keyword=8507&f%5B0%5D=bundle_name%3APresentation&f%5B1%5D=sm_vid_Meetings%3A2011+ASCO+Annual+Meeting (eingesehen am 21-6-2013)

12. Long, G. V., Menzies, A. M., Nagrial, A. M., Haydu, L. E., Hamilton, A. L., Mann, G. J., Hughes, T. M., Thompson, J. F., Scolyer, R. A., Kefford, R. F. 2011, "Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma", *J.Clin.Oncol.*, vol. 29, no. 10, pp. 1239-1246.
13. Kumar, R., Angelini, S., Czene, K., Sauroja, I., Hahka-Kemppinen, M., Pyrhonen, S., Hemminki, K. 2003, "BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome", *Clin.Cancer Res.*, vol. 9, no. 9, pp. 3362-3368.
14. Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 18-7-2013)
15. 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.
16. Garbe, C., Eigentler, T. K., Keilholz, U., Hauschild, A., Kirkwood, J. M. 2011, "Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects", *Oncologist.*, vol. 16, no. 1, pp. 5-24.
17. Eigentler, T. K., Figl, A., Krex, D., Mohr, P., Mauch, C., Rass, K., Bostroem, A., Heese, O., Koelbl, O., Garbe, C., Schadendorf, D. 2011, "Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma", *Cancer*, vol. 117, no. 8, pp. 1697-1703.
18. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010, Lipomed GmbH.
19. Fachinformation Detimedac 2010, medac.
20. Lui, P., Cashin, R., Machado, M., Hemels, M., Corey-Lisle, P. K., Einarson, T. R. 2007, "Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials", *Cancer Treat.Rev.*, vol. 33, no. 8, pp. 665-680.
21. Patel, P. M., Suci, S., Mortier, L., Kruit, W. H., Robert, C., Schadendorf, D., Trefzer, U., Punt, C. J., Dummer, R., Davidson, N., Becker, J., Conry, R., Thompson, J. A., Hwu, W. J., Engelen, K., Agarwala, S. S., Keilholz, U., Eggermont, A. M., Spatz, A. 2011, "Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032)", *Eur.J.Cancer*, vol. 47, no. 10, pp. 1476-1483.
22. 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.
23. Hersh, E., Del Vecchio, M., Brown, M., Kefford, R., Loquai, C., Testori, A. 2012, "Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) (Abstract)", *Pigment Cell Melanoma Res*, vol. 25, p. 863.
24. Avril, M. F., Aamdal, S., Grob, J. J., Hauschild, A., Mohr, P., Bonerandi, J. J., Weichenthal, M., Neuber, K., Bieber, T., Gilde, K., Guillem Porta, V., Fra, J., Bonnetterre, J., Saiag, P., Kamanabrou, D., Pehamberger, H., Sufliansky, J., Gonzalez Larriba, J. L., Scherrer, A., Menu, Y. 2004, "Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 6, pp. 1118-1125.
25. Fachinformation Cecenu, L. 2012, medac.
26. Dummer, R., Hauschild, A., Guggenheim, M., Keilholz, U., Pentheroudakis, G. 2012, "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann.Oncol.*, vol. 23 Suppl 7, p. vii86-vii91.
27. 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.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013, "Melanoma - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology"
<http://www.nccn.com/index.php> (eingesehen am 12-4-2013)
29. ims Health GmbH 2013, *IMS Melanom MAT 04_2013*, ims Health GmbH. (eingesehen am 6-6-2013)
30. Eigentler, T. K., Caroli, U. M., Radny, P., Garbe, C. 2003, "Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials", *Lancet Oncol.*, vol. 4, no. 12, pp. 748-759.
31. Ives, N. J., Stowe, R. L., Lorigan, P., Wheatley, K. 2007, "Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients", *J.Clin.Oncol.*, vol. 25, no. 34, pp. 5426-5434.
32. Hamm, C., Verma, S., Petrella, T., Bak, K., Charette, M. 2008, "Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review", *Cancer Treat.Rev.*, vol. 34, no. 2, pp. 145-156.
33. Fachinformation Yervoy, I. 2012, Bristo-Myers Squibb.

34. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2-8-2012, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Ipilimumab"
http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf
(eingesehen am 4-6-2013)
35. 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.
36. European Medicines Agency (EMA) 19-5-2011, "Assessment Report For Yervoy (ipilimumab)"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf (eingesehen am 4-6-2013)
37. 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.
38. Petrella, T., Quirt, I., Verma, S., Haynes, A. E., Charette, M., Bak, K. 2007, "Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review", *Cancer Treat.Rev.*, vol. 33, no. 5, pp. 484-496.
39. Carvajal, R. D., Antonescu, C. R., Wolchok, J. D., Chapman, P. B., Roman, R. A., Teitcher, J., Panageas, K. S., Busam, K. J., Chmielowski, B., Lutzky, J., Pavlick, A. C., Fusco, A., Cane, L., Takebe, N., Vemula, S., Bouvier, N., Bastian, B. C., Schwartz, G. K. 2011, "KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma", *JAMA*, vol. 305, no. 22, pp. 2327-2334.
40. Guo, J., Si, L., Kong, Y., Flaherty, K. T., Xu, X., Zhu, Y., Corless, C. L., Li, L., Li, H., Sheng, X., Cui, C., Chi, Z., Li, S., Han, M., Mao, L., Lin, X., Du, N., Zhang, X., Li, J., Wang, B., Qin, S. 2011, "Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification", *J.Clin.Oncol.*, vol. 29, no. 21, pp. 2904-2909.
41. Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Hogg, D., Lorigan, P., Lebbe, C., Jouary, T., Schadendorf, D., Ribas, A., O'Day, S. J., Sosman, J. A., Kirkwood, J. M., Eggermont, A. M., Dreno, B., Nolop, K., Li, J., Nelson, B., Hou, J., Lee, R. J., Flaherty, K. T., McArthur, G. A. 2011, "Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation", *N.Engl.J.Med.*, vol. 364, no. 26, pp. 2507-2516.

42. Hauschild, A., Grob, J. J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Jr., Kaempgen, E., Martin-Algarra, S., Karaszewska, B., Mauch, C., Chiarion-Sileni, V., Martin, A. M., Swann, S., Haney, P., Mirakhur, B., Guckert, M. E., Goodman, V., Chapman, P. B. 2012, "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial", *Lancet*, vol. 380, no. 9839, pp. 358-365.
43. Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Larkin, J. M., Haanen, J. B., Ribas, A., Hogg, D., Hamid, O., Ascierto, P. A., Testori, A. 2012, "Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma", *J Clin Oncol*, vol. 30, p. 8502.
44. Hauschild, A., Grob, J. J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Jr., Kaempgen, E., Martin-Algarra, S., Karaszewska, B., Mauch, C., Chiarion-Sileni, V., Mirakhur, B., Guckert, M. E., Swann, S., Haney, P., Goodman, V., and Chapman, P. B. 2013, "An update on BREAK-3, a Phase III, randomized trial: dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E positive mutation metastatic melanoma (MM)"
http://meetinglibrary.asco.org/search/site/?the_title=&the_authors=&the_body=&the_abstract_no=9013&f%5B0%5D=bundle_name%3AAbstract&f%5B1%5D=sm_vid Meetings%3A2013+ASCO+Annual+Meeting (eingesehen am 5-6-2013)
45. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-053*.
46. Stafford, R., Farrar, M. D., Kift, R., Durkin, M. T., Berry, J. L., Webb, A. R., Rhodes, L. E. 2010, "The impact of photosensitivity disorders on aspects of lifestyle", *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 4, pp. 817-822.
47. Brand, C. U., Ellwanger, U., Stroebel, W., Meier, F., Schlagenhauff, B., Rassner, G., Garbe, C. 1997, "Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors", *Cancer*, vol. 79, no. 12, pp. 2345-2353.
48. Schadendorf, D., Hauschild, A., Ugurel, S., Thielke, A., Egberts, F., Kreissig, M., Linse, R., Trefzer, U., Vogt, T., Tilgen, W., Mohr, P., Garbe, C. 2006, "Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study", *Ann. Oncol.*, vol. 17, no. 10, pp. 1592-1597.
49. Margolin, K., Ernstoff, M. S., Hamid, O., Lawrence, D., McDermott, D., Puzanov, I., Wolchok, J. D., Clark, J. I., Sznol, M., Logan, T. F., Richards, J., Michener, T., Balogh, A., Heller, K. N., Hodi, F. S. 2012, "Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial", *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 5, pp. 459-465.

50. Long, G. V., Trefzer, U., Davies, M. A., Kefford, R. F., Ascierto, P. A., Chapman, P. B., Puzanov, I., Hauschild, A., Robert, C., Algazi, A., Mortier, L., Tawbi, H., Wilhelm, T., Zimmer, L., Switzky, J., Swann, S., Martin, A. M., Guckert, M., Goodman, V., Streit, M., Kirkwood, J. M., Schadendorf, D. 2012, "Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial", *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 11, pp. 1087-1095.
51. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010, "Malignes Melanom der Haut (Ergebnisse zur Prävalenz; ICD-10 C43)"
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/K/Krebs/Nationaler_Krebsplan/Krebs_praevalenz.pdf (eingesehen am 21-6-2013)
52. Klug, S., Schoffer, O., Niedostatek, A., & Werner, C. 2012, *Update Epidemiologie malignes Melanom in Deutschland*, 30. Dt. Krebskongress. (eingesehen am 21-6-2013)
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 13-6-2013, "Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 133)"
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (eingesehen am 10-7-2013)
54. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 21-6-2013, "GEKID-Atlas - Tabellenabfrage: Neuerkrankungen (Inzidenz) C43 Malignes Melanom der Haut"
http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C43&Year_from=2008&Year_to%E2%80%A6 (eingesehen am 21-6-2013)
55. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 2013, "Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): "Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID" (Methodische Hinweise)"
<http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Help/Methoden%20GEKID%20Atlas.htm> (eingesehen am 21-6-2013)
56. Tumorregister München 2-4-2013, "Tumorregister München: Tumorstatistik: Basisstatistiken C43: Malignes Melanom"
http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C43_G.pdf (eingesehen am 21-6-2013)
57. Krebsregister Saarland 24-6-2013, "Krebsregister Saarland: Bösartiges Melanom der Haut (ICD-Nr. 172) 0-19"
<http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> (eingesehen am 24-6-2013)

58. Krebsregister Saarland 21-6-2013, "Krebsregister Saarland: Bösartiges Melanom der Haut (ICD-Nr. 172) gesamt"
<http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> (eingesehen am 21-6-2013)
59. Marsden, J. R., Newton-Bishop, J. A., Burrows, L., Cook, M., Corrie, P. G., Cox, N. H., Gore, M. E., Lorigan, P., MacKie, R., Nathan, P. 2010, "Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010", *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 2, pp. 238-256.
60. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) 21-6-2013, "GEKID-Atlas - Tabellenabfrage: Sterblichkeit (Mortalität) C43 Maliges Melanom der Haut"
http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=MORTALITY_EU&ICD10=C43&Year_from=2008&Year_to%E2%80%A6 (eingesehen am 21-6-2013)
61. Weide, B., Faller, C., Büttner, P., Pflugfelder, A., Leiter, U., Eigentler, T. K., Bauer, J., Fehrmann, A., Meier, F., Garbe, C. 2013, "Prognostic Factors of Melanoma Patients with Satellite or In-Transit Metastasis at the Time of Stage III Diagnosis", *PloS one*, vol. 8, no. 4, p. e63137.
62. Korn, E. L., Liu, P. Y., Lee, S. J., Chapman, J. A., Niedzwiecki, D., Suman, V. J., Moon, J., Sondak, V. K., Atkins, M. B., Eisenhauer, E. A. 2008, "Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 4, pp. 527-534.
63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2-8-2010, "Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -"
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_statistiken/krankenversicherung/Kennzahlen-und-Faustformeln.pdf (eingesehen am 21-6-2013)
64. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2012, "Statistisches Jahrbuch (Kapitel 2 - Bevölkerung, Familien, Lebensformen=")
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf;jsessionid=BAF3CF18537D2623C1846D2A4538D9F0.cae1?__blob=publicationFile (eingesehen am 21-6-2013)

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	kontinuierlich	Kontinuierliche Behandlung bis Progress gemäß Fachinformation Dauer bis Progress: 6,9 Monate = 210 Tage (Medianwert)	210
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	In Zyklen im Abstand von 3 Wochen	4 ^a	1

^a: Bei metastasiertem, malignen Melanom ist die Dauer der Therapie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig (¹Fachinformation Detimedac 2010; ²Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010). In der BREAK-3 Studie lag die mediane Zeit bis zum Progress im Dacarbazin-Arm bei 2,7 Monaten, dies entspricht 82 Tagen und somit 4 Zyklen bis zum Progress.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation stellen erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom dar. Dies entspricht dem zugelassenen

Anwendungsgebiet von Dabrafenib. Dabei handelt es sich um eine bereits hoch selektierte (Ziel-)Population. Die Subgruppenanalysen zur klinischen Studie BREAK-3 zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind. Aus diesem Grund wird keine weitere Unterteilung in Subgruppen vollzogen.

Behandlungsmodus Dabrafenib

Die Dauer der Behandlung mit Dabrafenib sollte gemäß Fachinformation so lang fortgeführt werden, „bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten“ (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013). Die Behandlungsdauer entspricht demnach der Zeit bis zur Progression, wenn nicht bereits vorher inakzeptable Toxizitäten auftreten. Zur Abschätzung der Dauer werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie BRF113683 (BREAK-3) herangezogen (vgl. Modul 4). Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde mit einer Dauer von im Median 6,9 Monaten beobachtet. Gerundet auf ganze Tage entspricht dies einer kontinuierlichen Anwendung von Dabrafenib (tägliche Anwendung) für 210 Tage.

Behandlungsmodus Dacarbazin

In Analogie zur Ermittlung der Behandlungsdauer von Dabrafenib wird auch für Dacarbazin die Zeitspanne bis zum Progress als maßgebende Größe verwendet. Dieses Vorgehen stützt die Angabe der Fachinformationen zu Dacarbazin: Für das metastasierte, maligne Melanom ist „die Dauer der Therapie von der *individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig*.“ (¹Fachinformation Detimedac 2010; ²Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010). In bereits genannter Studie BRF113683 (BREAK-3) wurde für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 2,7 Monaten gemessen. Gerundet auf ganze Tage ergibt sich eine Behandlungsdauer von 82 Tagen.

Dacarbazin kann als Monotherapie in Dosen von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche/Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen verabreicht werden. Alternativ zur intravenösen Bolusinjektion besteht die Möglichkeit zur Kurzzeitinfusion über 15 – 30 Minuten. Alternativ kann Dacarbazin als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 Wochen angewendet werden. Die Dosierung soll 850mg pro m² Körperoberfläche entsprechen. (¹Fachinformation Detimedac 2010; ²Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010).

Zur Ermittlung der Behandlungsdauer werden ergänzend zu dem Anwendungsschema der Fachinformation(en) die S3-Leitlinie und die Dosierungsangaben der zulassungsrelevanten Studie herangezogen:

Gemäß der S3-Leitlinie wird Dacarbazin in Dosierungen von 800-1200 mg/m² i.v. am Tag 1 alle 3-4 Wochen oder 250mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 alle 3-4 Wochen eingesetzt (⁴Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). In der Phase-III-Studie BRF113683 (BREAK-3) wurde Dacarbazin an Tag 1 und danach einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion mit 1000mg/m² verabreicht. (⁵GlaxoSmithKline Group 2012).

Unter Bezugnahme auf die Anwendung in BREAK-3 ergeben sich 4 Behandlungszyklen (Initialbehandlung an Tag 1, danach an Tag 22, 43 und 64).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	210
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	4

Die Angaben basieren auf den Ergebnissen aus Tabelle 3-11 unter Berücksichtigung des Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer bis zur Progression.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dabrafenib	63.000 mg (2x2x75 mg * 210 Tage = 840 Kapseln á 75mg)
Dacarbazin	7.560 mg (1000 mg/ m ² * 1,89 KOF * 4 Zyklen) ^a Entspricht: 8 Packungen Detimedac ® 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 1 St. oder 4 Packungen Dacarbazin Lipomed ® 200 mg Durchstechflasche, 10 St.

a: Grundlage der Berechnung ist die Dacarbazin-Dosierung aus der klinischen Studien BRF113683 (BREAK-3): 1000 mg/m².

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Ermittlung der Daten zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurden die Angaben des Studienprotokolls zu BRF113683 (BREAK-3) unter Verwendung des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes genutzt. Grundlegende Daten zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer wurden Tabelle 3-11 entnommen.

Dabrafenib

Die amtliche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses) führt (bislang) keine Angaben zu Dabrafenib (⁶WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK, DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2013). Gemäß Fachinformation entspricht die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis für einen Erwachsenen 300 mg (entsprechend zwei mal zwei Kapseln á 75 mg) (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013).

Dacarbazin

Die in Deutschland festgelegte DDD für Dacarbazin beträgt 0,1g parenteral über alle Indikationen (⁶WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK, DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2013). Diese korrespondiert allerdings nicht mit der Dosierung beim metastasierten Melanom. Aus diesem Grund erscheint die

Bezugnahme auf die DDD hier nicht angebracht. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird daher je Patient anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes „Dosierung je Quadratmeter Körperfläche“ bestimmt.

Laut Fachinformation beträgt die maximale Dosierung für das Ein-Tages-Regime 850 mg/m²; für das 5-Tages-Regime kann die maximale Dosierung bis auf 1250 mg/m² gesteigert werden (¹Fachinformation Detimedac 2010; ²Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010). Die angewandte Dosierung der zulassungsrelevanten Studie zu Dabrafenib liegt mit 1000 mg pro m² Körperoberfläche innerhalb dieser Spanne und wurde daher für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs zu Grunde gelegt (⁵GlaxoSmithKline Group 2012).

Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte mit Hilfe von Durchschnittsdaten des Mikrozensus (Statistisches Bundesamt, Destatis). Die Publikation erfasst die Körpermaße der Bevölkerung nach Geschlecht, Altersgruppen, Familienstand, Ländern, Gesundheitszustand und Erwerbsleben (⁷Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2011). Im Schnitt wurden für einen deutschen Bundesbürger eine Körpergröße von 172 cm und ein Körpergewicht von 75,6 kg ermittelt. Auf Grundlage dieser Daten kann anhand der Formel von Du Bois & Du Bois (⁸Du Bois, Du Bois 1916) die entsprechende Körperoberfläche (KOF) in Quadratmeter (m²) errechnet werden:

$$\text{Oberfläche (O)} = \text{Gewicht (G)}^{0,425} * \text{Körpergröße (H)}^{0,725} * 71,84$$

$$O = 75,6^{0,425} * 172^{0,725} * 71,84$$

$$O = 1,8858025; \text{ was gerundet einer KOF von } 1,89 \text{ m}^2 \text{ entspricht.}$$

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dabrafenib	Tafinlar® 75 mg Hartkapseln, 120 Stück: 8.551,42 EUR	Tafinlar® 75 mg Hartkapseln, 120 Stück 7.440,77 EUR
	Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, 120 Stück: 5.720,06 EUR	Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, 120 Stück 4.979,01 EUR
Dacarbazin	Detimedac ® 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 1 St., 213,27 EUR	130,63 EUR (0,131 EUR/ mg)
	Dacarbazin Lipomed ® 200 mg Durchstechflasche, 10 St., 348,04 EUR	303,53 EUR (0,152 EUR/ mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage der Kostenberechnung bildet der Apothekenabgabepreis, welcher nach Maßgabe gesetzlich vorgeschriebener Rabatte reduziert wird. Diese Abschläge entsprechen den Vorgaben gemäß §§ 130 und 130 a SGB V (⁹Bundesministerium für Justiz (BMJ) 2013), ausgenommen den aufgeführten Rabatt gemäß § 130 a SGB V, Abs. 8. Zudem wird der Apothekenrabatt von derzeit 1,85 € in Abzug gebracht.

Für Dabrafenib wurden die Packungspreise verwendet, die an die Informationsstelle für Arzneyspezialitäten - IFA GmbH gemeldet werden. Es gelten die Aufschläge gemäß der Arzneimittelpreisverordnung vom 01.08.2013. Es wird ein Herstellerrabatt von 16% gemäß §130a Abs. SGB V unterstellt (⁹Bundesministerium für Justiz (BMJ) 2013).

Dacarbazin wird von zwei Herstellern in Deutschland vertrieben. Es sind pro Anbieter nur die Packungen mit den günstigsten Kosten je mg aufgeführt (¹⁰Lauer-Fischer GmbH 2013).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) Anale Untersuchung	2 (bei Therapiebeginn und nach Therapieende)	2
		Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) Untersuchung des Beckens	2 (bei Behandlungsbeginn und nach Therapieende)	2
		Elektrolyt-Überwachung	3 (zu Behandlungsbeginn, nach 1 Monat und nach Dosisreduktion)	3
		EKG- Überwachung	3 (zu Behandlungsbeginn, nach 1 Monat und nach Dosisreduktion)	3
		Nachweis der BRAF-V600 Mutation	1	1

Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Überwachung Lebergröße und Leberfunktion	4 (4 x 3-wöchige Zyklen)	4
		Blutbild	4 (4 x 3-wöchige Zyklen)	4
		Infusion	4 (4 x 3-wöchige Zyklen)	4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur jene deklariert und berücksichtigt, die direkt und unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. In Abgrenzung davon bleiben „ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen“ (¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012) unbeachtet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Dabrafenib

Der Fachinformation zufolge sind nachstehende zusätzliche Leistungen für die Anwendung bei Dabrafenib notwendig (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013).

Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC)- Anale Untersuchung/ Untersuchung des Beckens

„Untersuchungen des Afters und (bei Frauen) des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert.“

Die Untersuchung des Beckens fällt nur für weibliche Patienten an und wird analog der analen Untersuchung mit einer Häufigkeit von 2 Untersuchungen angenommen (jeweils am Anfang der Behandlung und am Ende).

Elektrolyt-Überwachung und EKG-Überwachung

„Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib, nach einem Monat der Behandlung und

nach Dosisänderungen überwacht werden. Eine weitere Überwachung insbesondere bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird während der ersten 3 Monate der Behandlung in monatlichen Abständen, danach alle 3 Monate oder häufiger, wie klinisch geboten, empfohlen.“ Eine Abgrenzung der Patienten hinsichtlich unterschiedlicher Schweregrade von Leberfunktionsstörungen kann nur schwer vollzogen werden. Die Untersuchung ist nicht für alle Patienten notwendig.

Es werden 3 zusätzliche GKV-Leistungen für EKG- und Elektrolyte-Untersuchungen innerhalb des Behandlungszeitraums von 6,9 Monaten unterstellt (Untersuchung zu Beginn der Behandlung, nach Monat 1, und bei Dosisreduktion oder Patienten mit Leberfunktionsstörungen).

Nachweis der BRAF-V600 Mutation

Der Nutzen von Dabrafenib ist nur für Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem Tumorstatus belegt. Vor Therapiebeginn mit Dabrafenib ist daher entsprechend der Fachinformation regelhaft der Mutationsstatus mit einem validierten Test zu bestimmen (¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012).

Überwachung auf ophthalmologische Reaktionen

In der zulassungsrelevanten Studie BRF113683 (BREAK-3) wurde über ophthalmologische Reaktionen, einschließlich Uveitis und Iritis berichtet. Dies erfordert eine routinemäßige Überwachung der Patienten auf „visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen)“ während der Behandlung (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013).

Eine nähere Erläuterung von „routinemäßig“ kann der Fachinformation nicht entnommen werden. Der pharmazeutische Unternehmer GSK trifft die begründete Annahme, dass für asymptomatische Patienten keine umfängliche augenärztliche Grunduntersuchung notwendig ist. Dem Auftreten ophthalmologischer Reaktionen in der zulassungsrelevanten Studie wird durch einfache Befragung der Patienten im Rahmen der routinemäßigen Behandlungskontrolle Rechnung getragen. Die Überwachung von Sehstörungen und Augenproblemen ist demnach kein Bestandteil zusätzlicher Leistungen der GKV.

Überwachung kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)- dermatologische Untersuchung

Die dermatologische Untersuchung gilt als Bestandteil der Behandlung und Nachsorge von Melanom-Patienten. Aus diesem Grund fließen die Kosten der Grunduntersuchungen nicht in die Berechnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen ein.

Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC)

Für BRAF-Inhibitoren, darunter auch für Dabrafenib, wurden Fälle von RAS-gesteuerten Malignitäten beobachtet (Fälle von chronisch myelomonozytische Leukämie und nicht – kutanes Plattenepithelkarzinom des Nacken- und Kopfbereichs) (³Fachinformation Tafinlar®

(dabrafenib) EMA 2013). Patienten sollten nach Angabe der Fachinformation auf diese Form von nicht-kutanen Plattenepithelkarzinom (**nicht-cuSCC**) gemäß klinischer Praxis überwacht werden (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013). Dies erfordert Untersuchungen des Kopf- und Nackenbereichs mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten, eine CT-Aufnahme der Brust/des Zwerchfells, sowie ein großes Blutbild.

Wie für das cuSCC beschrieben, sollen auch diese Untersuchungen regelhaft zur initialen Ausbreitungsdiagnostik und zur Verlaufskontrolle ergriffen werden (⁴Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Sie werden demnach nicht als Bestandteil zusätzlicher GKV-Leistungen durch die Behandlung mit Dabrafenib begriffen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Dacarbazin

Der Fachinformation zufolge sind nachstehende zusätzliche GKV-Leistungen für die Anwendung bei Dacarbazin notwendig:

Die regelmäßige Überwachung von Lebergröße, -funktion und Blutbild (insbesondere Eosinophile) ist erforderlich (¹Fachinformation Detimedac 2010; ²Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010). Zur Häufigkeit werden keine spezifischen Angaben gemacht. Leitlinien enthalten ebenfalls keine entsprechenden Angaben. In Anlehnung an die regelhafte Versorgungspraxis wird eine Untersuchungshäufigkeit von einmal alle 3 Wochen (entsprechend Vorgabe des Dosierungsschemas) angenommen. Bei einer Behandlungsdauer von vier Zyklen (siehe Abschnitt 3.3.1) ergibt sich daraus eine Gesamtanzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen von jeweils 4 pro Patient.

Dacarbazin wird intravenös appliziert (¹Fachinformation Detimedac 2010; ²Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010). Die in diesem Zusammenhang entstehenden Kosten werden als „Infusion“ in Tabelle 3-16 gelistet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Dabrafenib	
Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) Anale Untersuchung	Zugeordnete EBM-Ziffer: 03331 EBM-Punkte: 240 Punktwert in EUR: 8,49
Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) Untersuchung des Beckens	Zugeordnete EBM-Ziffer: 08212 EBM-Punkte: 415 pro Quartal Punktwert in EUR: 14,68
Elektrolyt-Überwachung	Zugeordnete EBM-Ziffer: 32081 (Kalium), 32082 (Calcium), 32083 (Natrium), 32084 (Chlorid), 32248 (Magnesium) EBM-Punkte: 0,25 EUR (Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid), 1,40 EUR (Magnesium) Punktwert in EUR: 2,40
EKG- Überwachung	Zugeordnete EBM-Ziffer: 27320 EBM-Punkte: 225 Punktwert in EUR: 7,96
Nachweis der BRAF-V600 Mutation	Zugeordnete EBM-Ziffern: EBM-Ziffern 11320, 11321 EBM-Punkte: 780 Punkte (11320 Hybridisierung), 630 Punkte (11321 Amplifikation mittels PCR) Punktwert in EUR: 27,58 EUR + 22,28 EUR = 49,86 EUR
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Dacarbazin	
Überwachung Lebergröße und Funktion	Zugeordnete EBM-Ziffer: 32113, 324325, 32069, 32070, 32078, 32058, 33042 EBM-Punkte: 0,60 EUR, 3,40 EUR, 0,25 EUR, 0,25 EUR, 0,40 EUR, 0,25 EUR, 445 Punkte Punktwert in EUR: 20,89
Blutbild	Zugeordnete EBM-Ziffer: 32120 EBM-Punkte: 0,50 EUR Punktwert in EUR: 0,50 EUR
Infusion	Zugeordnete EBM-Ziffer: 02101 EBM-Punkte: 445 Punktwert in EUR: 15,74

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der einheitliche Bewertungsmaßstab stellt die Grundlage der Vergütung der medizinischen Leistungen im ambulanten Sektor dar. In Anlehnung an den Bewertungsmaßstab der

Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Jahr 2013 konnte die Kostenberechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit vollzogen werden (¹²Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013). Anhand der jeweils zugeteilten EBM-Ziffer und der zugehörigen Punkt-Bewertung können die Berechnungen nachvollzogen werden. Der für 2013 geltende Punktwert beträgt 3,5363 Cent (¹³Kassenärztliche Vereinigung Berlin (KVB) 2013).

BRAF-Testung

Bislang existiert keine Gebührenordnungsposition für die Testung der BRAFV600E-Mutation. Die Berechnung entlehnt sich daher der humangenetischen Testung zum "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation" (EBM-Ziffern 11320, 11321, 11322). Als Methode der Mutationsanalyse wird üblicherweise entweder eine PCR mit anschließender Sequenzierung angewendet (EBM-Ziffern 11321 + 11322) oder eine PCR mit anschließender Detektion mittels Sonden (EBM-Ziffern 11321 + 11320). Die zweite, sensitivere Methode weist nur spezifische Mutationen nach, was im vorliegenden Fall, dem spezifischen Nachweis der BRAFV600-Mutation, angezeigt ist (¹¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) Anale Untersuchung	2 x 8,49 EUR = 16,98 EUR	16,98 EUR x 1381 Patienten = 23.449,38 EUR
		Überwachung nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) Untersuchung des Beckens	2 x 14,68 EUR = 29,36 EUR ^a	29,36 EUR x 815 ^b Patientinnen = 23.928,40 EUR
		Elektrolyt-Überwachung	3 x 2,40 EUR = 7,20 EUR	7,20 EUR x 1381 Patienten = 9.943,20 EUR
		EKG- Überwachung	3 x 7,96 EUR = 23,88 EUR	23,88 EUR x 1381 Patienten = 32.978,28 EUR
		Nachweis der BRAF-V600 Mutation	1 x 49,86 EUR	49,86 EUR x 1381 Patienten = 68.856,66 EUR
Summe			97,92 EUR (Männer) 127,28 EUR (Frauen)	159.155,92 EUR^b
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Überwachung Lebergröße und Funktion	4 x 20,89 EUR = 83,56 EUR	83,56 EUR x 1381 Patienten = 115.396,36 EUR
		Blutbild	4 x 0,50 EUR = 2,00 EUR	2,00 EUR x 1381 Patienten = 2762 EUR
		Infusion	4 x 15,74 EUR = 62,96 EUR	62,92 EUR x 1381 Patienten = 86.947,76 EUR
Summe			148,52 EUR	205.106,12 EUR
^a entspricht den Zusatzkosten für den Anteil der weiblichen Patienten, die mit Dabrafenib behandelt werden (können). Unter Bezugnahme auf die klinische Studie BR113683 BREAK-3 wird ein Frauenanteil von 41 % zugrunde gelegt (⁵ GlaxoSmithKline Group 2012). ^b Ein Teil der GKV-Leistungen fällt nur bei Frauen an.				

Die Summe der zusätzlichen Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung betragen für Dabrafenib pro Patient:

97,92 EUR (Männer) bzw. **127,28 EUR** (Frauen) [Therapiedauer: 6,9 Monate].

Die Summe der zusätzlichen Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankversicherung betragen für Dacarbazin pro Patient:

148,48 EUR [Therapiedauer: 2,7 Monate].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Dabrafenib	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 €
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®)	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	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
<p>*: Therapiekosten bis Therapieabbruch = mediane Zeit bis zum Progression **: Dosierung: 4x75mg/Tag a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: Ein Teil der GKV-Leistungen fällt nur bei Frauen an.</p>			

Da die Zielpopulation identisch mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist, werden keine getrennten Angaben gemacht.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Das Anwendungsgebiet umfasst diejenigen Patienten, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist und die deshalb einer systemischen Therapie bedürfen. Die systemische Therapie mit zugelassenen Arzneimitteln umfasst in Deutschland die Behandlung mit Dacarbazin (Mono-Chemotherapie), Ipilimumab (Immuntherapie, nur Zweitlinientherapie) und die Therapie mit BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib oder Vemurafenib) (⁴Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013); vergleiche dazu Kapitel 3.2.2).

BRAF-Inhibitoren gelten zwar aus Sicht des G-BA bislang noch nicht als alleiniger Therapiestandard. Die deutsche Leitlinie empfiehlt hingegen den Einsatz von BRAF-Inhibitoren. Die zusätzliche Evidenz durch die Studienlage zu Dabrafenib bestärkt die Position. Es ist in absehbarer Zeit davon auszugehen, dass die Mehrzahl der betroffenen Patienten künftig anstelle mit Chemotherapie bevorzugt mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wird.

In Kapitel 3.2.3 wurden Berechnungen zu Inzidenz und Prävalenz für das Anwendungsgebiet angestellt. Die darin aufgeführten Szenarien schätzen die Anzahl der neu erkrankten, erwachsenen Patienten an der (GKV)- Zielpopulation. Den Aufstellungen zufolge kommen 1381 Patienten für die Behandlung mit Dabrafenib in Frage (vergleiche dazu Tabelle 3-1 in Kapitel 3.2.3). Die Subgruppenanalysen zur klinischen Studie BRF113683 (BREAK-3) zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind.

Vorrausichtlicher Versorgungsanteil von Dabrafenib im genannten Anwendungsgebiet

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Dabrafenib in Frage kommen, bleibt zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen oder wegen Therapieabbrüchen (unerwünschte Ereignisse) nicht behandelt werden.

Kontraindikationen

Dabrafenib ist kontraindiziert bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen sonstig enthaltenen Bestandteil. Die Behandlung mit Dabrafenib ist zudem nicht empfohlen bei Patienten, die eine nicht korrigierbare Störung des Elektrolyt-Haushalts aufweisen (einschließlich Magnesium), an dem sog. Long-QT-Syndrom leiden, oder Medikamente einnehmen, die nachweisbar das QT-Intervall verlängern (die Einleitung einer Behandlung mit Dabrafenib wird bei Patienten mit einem QTc-Wert von >500 ms nicht empfohlen) (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013).

Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, die diesen Einschränkungen unterworfen sind, fehlen (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013). Insgesamt wird in der Ableitung der Versorgungsanteile kein Ausschluss von Patienten wegen Kontraindikationen unterstellt. Der Versorgungsanteil wird deshalb überschätzt. Die Prävalenz und Inzidenz des Long-QT-Syndroms ist überdies so gering, dass dieser Aspekt vernachlässigt werden kann (¹⁴Roden 2008).

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen und bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen sollte der Wirkstoff mit Vorsicht angewendet werden (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013). Dieser Aspekt führt aber nicht zum Ausschluss von Patienten(-gruppen) aus der Betrachtung.

Unerwünschte Ereignisse, die in der klinischen Studie BRF113683 (BREAK-3) zu Behandlungsunterbrechungen oder Verzögerungen führten, traten bei 27% der Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die in der klinischen Studie BRF113683 (BREAK-3) zu Dosisanpassungen führten, traten bei 18% der Patienten auf (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5 – unerwünschte Ereignisse – RCT).

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Die zu erwartende Rate an Therapieabbrüchen orientiert sich an den Ergebnissen zu der klinischen Studie BRF113683 (BREAK-3) (³Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013). Der relative Anteil an unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, betrug in der randomisierten Phase 3% (zum Datenschnitt am 19.12.2011). Die Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse verlassen, können aber dennoch nicht einfach aus der Betrachtung genommen werden. Ein Therapieabbruch impliziert zuerst einmal nur, dass die Therapie stattgefunden hat, aber eben verkürzt. Dieser Aspekt findet vielmehr im Durchschnittsverbrauch und den durchschnittlichen Therapiekosten Berücksichtigung, also in der Zeit bis zum Therapieende von 6,9 Monaten.

Versorgungskontext

Die Abschätzung der Versorgungssituation wird auf Grundlage von Daten zu Verkaufszahlen des BRAF-Inhibitors Vemurafenib (Zelboraf®, Roche) und von Dacarbazin vorgenommen. Seit dem 1. Quartal 2011 ist die Anzahl der Patienten, die mit Dacarbazin behandelt werden, von über 500 auf unter 350 zurückgegangen. Nach Daten von IMS wurden im ersten Quartal

2013 bereits über 650 Patienten mit Vemurafenib behandelt (¹⁵ims Health GmbH 2013). Vemurafenib und Dabrafenib gehören der gleichen Wirkstoffklasse an; die Präparate stehen deshalb nicht ergänzend, sondern als alternative Therapieoptionen zur Verfügung. Patienten, die mit Dabrafenib behandelt werden, erhalten demnach nicht parallel oder vor- bzw. nachgeschaltet eine Therapie mit Vemurafenib. Aufgrund des vergleichbaren Wirkmechanismus der beiden Arzneimittel kommt bei einem Patienten somit entweder Dabrafenib oder Vemurafenib zum Einsatz. Einzig bei einer Unverträglichkeit gegen das eine Medikament kann ein Wechsel auf das jeweils andere erwogen werden.

Patientenpräferenzen

Es wurden keine Angaben zu Patientenpräferenzen erhoben. Das positivere Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib, insbesondere das deutlich seltenere Auftreten von belastenden Lichtempfindlichkeiten (Photosensitivität/Phototoxizität), (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.) lassen erwarten, dass Dabrafenib von den Patienten bevorzugt werden wird.

GSK nimmt daher einen Behandlungsanteil von 600 Patienten im ersten Jahr, 900 Patienten im dritten Jahr und 1000 Patienten im fünften Jahr nach Markteinführung an; die restlichen Patienten werden mit Vemurafenib behandelt oder erhalten ein alternatives Therapieregime. Auf Basis der Erfahrungen aus der klinischen Studie BRF113683 (BREAK-3) wird unterstellt, dass bei einem Anteil von ca. 30% der Patienten Verschreibungen der 50mg-Packung wegen Dosisreduktionen vorgenommen werden. Dosisreduktion werden zunächst von 150 mg zweimal täglich (2x2x75mg) auf 100 mg zweimal täglich (2x2x50mg), dann gegebenenfalls auf 75 mg zweimal täglich (2x1x75mg) und auf 50 mg zweimal täglich (2x1x50mg) durchgeführt.

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

Damit kommt es zu folgenden Jahrestherapiekosten.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten von Dabrafenib in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile

	Jahr 1	Jahr 3	Jahr 5	Gesamtes Patientenpotenzial
Patienten	600	900	1000	1381
Arzneimittelkosten	28.149.416 €* ¹	42.224.125 €* ¹	46.915.694 €* ¹	71.929.924 €* ²
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 Kosten gegenüber der Gesamtkosten bei gesamtem 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.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.3.1

Zur Abschätzung der Behandlungsdauer wurden die Angaben der jeweiligen Fachinformation in der geltenden Fassung wie sie unter FachInfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden ist um die Angaben zum progressionsfreien Überleben aus der zulassungsrelevanten Studie BRF113683 (BREAK-3) ergänzt. Dies ermöglicht eine validere Darstellung der Gesamtbehandlungsdauer.

3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs der relevanten Vergleichstherapie Dacarbazin als unzureichend eingestuft (Begründung: Abschnitt 3.3.2). Aus diesem Grund werden im Rahmen dieses Dossiers die Dosierungen von Dacarbazin aus der Zulassungsstudie BRF113683 (BREAK-3) entnommen. Für Dabrafenib ist noch keine DDD festgelegt. Es wurde die empfohlene Dosis der Fachinformation entnommen, die die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen darstellt und somit der noch zu definierenden DDD entspricht.

3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauertaxe (Stand: 01.08.2013). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte), auf Basis der aktuellen Fassung des SGB V angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (⁹Bundesministerium für Justiz (BMJ) 2013).

3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung (gemäß FachInfo-Service) vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Dabrafenib

bzw. Dacarbazin durchsucht. Die Häufigkeit der einzelnen Leistungen wurde anhand der Angaben in der Fachinformation bestimmt.

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (mit Wirkung ab 01. Januar 2013) für das Jahr 2013.

3.3.6

Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen wurden der Fachinformation, sowie der Zulassungsstudie BRF113683 (BREAK-3) entnommen. Die Angaben zur geschätzten Anzahl der Patienten, die sich in Studienprogrammen befinden, stützen sich auf Zertifizierungsvorschriften von OnkoZert.

Die Ausführungen zu den Versorgungsanteilen basieren auf der Datenquelle IMS[®] LRx, Data März 2013: Die LRx-Datenbank deckt bis Januar 2013 ca. 60% aller deutschlandweit eingelösten GKV-Rezepte für Fertigarzneimittel seit 2008 ab. Seit Februar 2013 stehen aktuell die Daten eines Berliner Rechenzentrums nicht zur Verfügung, so dass die Gesamtabdeckung um 2-3 Prozentpunkte sinkt. Die eingelösten Rezepte werden patientenindividuell und facharztübergreifend ausgewertet, d.h. ein Patient kann weiterverfolgt werden, selbst wenn er die Praxis wechselt. LRx greift auf alle patientenspezifische Daten im Zeitverlauf zurück, d.h. alle relevanten Informationen, die auf den Rezepten vermerkt sind wie Geschlecht, Alter, Krankenkasse und Region, und berücksichtigt Verordnungsangaben aller ordnungsrelevanten Facharzt-Gruppen mit der exakten Produktdefinition über PZNs (Stärke, Packungsgröße) sowie die verschriebene Anzahl an Packungen pro Rezept.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Fachinformation Detimedac 2010, medac.
2. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010, Lipomed GmbH.
3. Fachinformation Tafinlar[®] (dabrafenib) EMA 2013, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 18-7-2013)
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013, "S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms""
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/> (eingesehen am 12-4-2013)

5. GlaxoSmithKline Group 2012, *A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma.* (eingesehen am 28-6-2012)
6. WiDO - Wissenschaftliches Institut der AOK and DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2013, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013"
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2011, "Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung"
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile (eingesehen am 10-7-2013)
8. Du Bois, D., Du Bois, E. F. 1916, "Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known", *Archives of internal medicine*, vol. 17, no. 6_2, p. 863.
9. Bundesministerium für Justiz (BMJ) 26-6-2013, "Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477)"
http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf (eingesehen am 11-7-2013)
10. Lauer-Fischer GmbH 2013, *Auszug Lauer Taxe Dacarbazin Lipomed.* (eingesehen am 1-8-2013)
11. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 6-9-2012, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Vemurafenib"
http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf (eingesehen am 7-9-2012)
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013, *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand 3. Quartal 2013.* (eingesehen am 24-7-2013)
13. Kassenärztliche Vereinigung Berlin (KVB) 25-6-2013, "Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM"
http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/ (eingesehen am 24-7-2013)
14. Roden, D. M. 2008, "Long-QT syndrome", *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 2, pp. 169-176.
15. ims Health GmbH 2013, *Melanom Tracking Q1/2013 - Übersicht Hochrechnung GKV-Ebene pro Quartal.* (eingesehen am 24-7-2013)

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an die Diagnostik

Vor Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten der BRAF-V600 positive 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.

Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert > 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Dabrafenib sollte bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Pyrexie

In klinischen Studien wurde über Fieber berichtet. Bei 1 % der Patienten in den klinischen Studien wurde schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren. Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen

Ereignisse traten üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

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

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei mit Dabrafenib behandelten Patienten wurden Fälle von cuSCC (einschließlich solcher, die als Keratoakanthom oder gemischter Keratoakanthom-Subtyp klassifiziert wurden) berichtet. Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

Aufgetretene cuSCCs sollten mittels dermatologischer Exzision behandelt und die Dabrafenib-Behandlung 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 maligne Erkrankungen

In-vitro-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen. Über Fälle von mit RAS assoziierten malignen Erkrankungen wurden bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) und bei Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom) berichtet.

Vor Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Halsbereichs durchgeführt werden mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme des Thorax/des Abdomens. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden, einschließlich Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs alle 3 Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/des Abdomens alle 6 Monate. Rektale Untersuchungen und (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/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie. Mit abnormalen Befunden sollte entsprechend der klinischen Praxis umgegangen werden..

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. Über eine granulomatöse Nephritis wurde berichtet. 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. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert > 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei <1 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Behandlungstag auf und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis. 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.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei <1 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Behandlungstag und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

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.

Vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach Dosisänderungen müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Eine weitere Überwachung insbesondere bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird während der ersten 3 Monate der Behandlung in monatlichen Abständen, danach alle 3 Monate oder häufiger, wie klinisch geboten, empfohlen. Die Einleitung einer Behandlung mit Dabrafenib wird bei Patienten mit einem QTc-Wert von > 500 Millisekunden (ms) nicht empfohlen. Falls während der Behandlung der QTc-Wert 500 ms überschreitet, sollte die Behandlung mit Dabrafenib vorübergehend unterbrochen werden, Elektrolytstörungen (einschließlich Magnesium) sollten korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (wie z.B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, wie in Tabelle 3-20 beschrieben, sollte erst erfolgen, sobald der QTc-Wert wieder unter 500 ms gefallen ist. Ein dauerhaftes Absetzen der Dabrafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn der QTc-Wert sowohl auf Werte > 500 ms steigt als auch um mehr als 60 ms von den Werten vor Behandlungsbeginn abweicht.

Tabelle 3-20: Dosisanpassungsschema für Dabrafenib, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (adverse event, AE)

Grad (CTC-AE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.

* Einteilung des Schweregrades klinischer Nebenwirkungen nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0

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 Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig angewandten Arzneimitteln führen. Eine kritische Betrachtung des Gebrauchs von Arzneimitteln (Drug Utilisation Review, DUR) vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gleichzeitige Anwendung von Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind, sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Warfarin kann zu einer verringerten Warfarin-Exposition führen. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche INR (International Normalized Ratio)-Kontrollen sind in Betracht zu ziehen, wenn Dabrafenib gleichzeitig mit Warfarin gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Digoxin kann zu einer verringerten Digoxin-Exposition führen. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche Kontrollen sind in Betracht zu ziehen, wenn Digoxin (ein Transportprotein-Substrat) gleichzeitig mit Dabrafenib gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

Pharmakokinetische Daten nach wiederholter Gabe von Dabrafenib zeigten bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) eine Erhöhung der C_{max} - (26 %) und der AUC-Werte (57 %) von Dabrafenib, und Erhöhungen der AUC von Hydroxy- und Desmethyl-Dabrafenib (48 beziehungsweise 61 %). Eine Erniedrigung der AUC um 33 % wurde für Carboxy-Dabrafenib festgestellt.

Die Löslichkeit von Dabrafenib ist pH-abhängig mit einer verringerten Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Arzneimittel wie Protonenpumpeninhibitoren, die die Magensäuresekretion hemmen und damit den pH-Wert im Magen erhöhen, können die Löslichkeit von Dabrafenib verringern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Es wurde keine klinische Studie durchgeführt, um die Wirkung des pH-Werts auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib zu untersuchen. Wegen des theoretischen Risikos, dass den pH-Wert erhöhende Arzneimittel die orale Bioverfügbarkeit und Exposition von Dabrafenib verringern, sollten diese Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib vermieden werden.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein starker Enzyminduktor und erhöht die Synthese vieler Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Transport einiger Arzneimittel beeinflussen. Die Reduktion der Plasmakonzentrationen kann zum Verlust oder zu einer verringerten klinischen Wirkung dieser Arzneimittel führen. Es gibt auch ein Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten dieser Arzneimittel. Enzyme, die induziert werden

können, umfassen CYP3A4 in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein Pgp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie MRP-2, BCRP und OATP1B1/B3.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren C_{max} und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 61 % beziehungsweise um 74 % verringert (die Studie wurde mit einer Formulierung von Dabrafenib durchgeführt, deren Bioverfügbarkeit niedriger war als bei der derzeitigen Dabrafenib-Formulierung).

Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechslung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol möglicherweise bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.

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

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Antineoplastische Arzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin (siehe Abschnitt 4.4))
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin, siehe Abschnitt 4.4)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Methylprednisolon)
- Antivirale Mittel gegen HIV (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Hormonelle Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.6)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und Transportsubstrate

können ansteigen, auch sollten die Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

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

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3, wobei eine klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Dabrafenib gemeinsam mit Substraten für OATP1B1 oder OATP1B3 wie beispielsweise Statine gegeben wird.

Obwohl Dabrafenib und seine Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *in vitro* Inhibitoren der humanen Transportproteine für organische Anionen OAT1 und OAT3 sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen auf Basis der klinischen Exposition gering. Für Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib wurde ebenfalls gezeigt, dass sie mittelstarke Inhibitoren des humanen Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) sind; jedoch ist das Risiko für eine Arzneimittelwechselwirkung auf der Basis der klinischen Exposition gering.

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollte Dabrafenib mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Weitere Anforderungen

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Frauen im gebärfähigen Alter /Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und ungünstige Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt. Dabrafenib darf

während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Sollte die Patientin unter der Behandlung mit Dabrafenib schwanger werden, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da Nebenwirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden. Männliche Patienten sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermio-genese, die irreversibel sein kann, informiert werden.

Der Risk-Management-Plan in Abschnitt 3.4.3 enthält weitergehende Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Dabrafenib.

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

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

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Im European Public Assessment Report zu Dabrafenib existiert kein Anhang IV.

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

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

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary Risk Minimization Measures)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)	<ul style="list-style-type: none"> •Warnhinweis in der Fachinformation •Unter Nebenwirkungen in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt •Leitfaden für das Nebenwirkungsmanagement in Prüfplänen, sowie in Fach- und Gebrauchsinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Neue primäre Melanome	<ul style="list-style-type: none"> •Warnhinweis in der Fach- und Gebrauchsinformation •Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt •Leitfaden für das Nebenwirkungsmanagement in Prüfplänen, sowie in Fach- und Gebrauchsinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine
Nicht-kutane sekundäre/ rezidivierende Malignitäten	<ul style="list-style-type: none"> •Warnhinweis in der Fachinformation •Beschreibung unter Abschnitt 4.8 der Fachinformation •Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Pyrexie	<ul style="list-style-type: none"> •Warnhinweis in der Fachinformation •Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt •Leitfaden für das Management in Prüfplänen, sowie in Fach- und Gebrauchsinformation •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
prärenales und intrinsisches Nierenversagen	<ul style="list-style-type: none"> •Verweis im Warnhinweis für Pyrexie in der Fachinformation •Warnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation •Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt •Leitfaden für das Pyrexie-Management in Prüfplänen, sowie in Fach- und Gebrauchsinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	
Überempfindlichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation in Fach- und Gebrauchsinformation • Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Pankreatitis	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis in der Fachinformation • Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Uveitis	<ul style="list-style-type: none"> •Warnhinweis in der Fachinformation •Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> •Als Nebenwirkung in der Fachinformation genannt •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine
Testikuläre Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> •Information in Fach- und Gebrauchsinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen und Dosis-Anpassung bei älteren Patienten (≥65 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> •Information in der Fachinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
„Off-label use“ bei resezierbarem/ reseziertem Melanom (adjuvante Therapie); bei nicht-Melanom-Tumoren, die eine BRAF-V600-Mutation aufweisen; bei Anwendung in Kombination mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln, oder bei Verwendung nicht validierter Tests	<ul style="list-style-type: none"> •Information in der Fachinformation •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Pädiatrische Patienten	<ul style="list-style-type: none"> •Information in Fach- und Gebrauchsinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Arzneimittel-Wechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> •Warnhinweis in der Fachinformation •Zusätzliche Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage 	Keine
Unspezifische kardiale Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Photosensitivität	<ul style="list-style-type: none"> •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Hyperglykämie	<ul style="list-style-type: none"> •Als Nebenwirkung in Fach- und Gebrauchsinformation genannt •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden	
QT-Verlängerungspotenzial	<ul style="list-style-type: none"> •Warnhinweis in der Fachinformation •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Anwendung bei Patienten mit verringerter kardialer Funktion oder symptomatischer Herzinsuffizienz der - Klassen II, III, or IV (NYHA functional classification system)	<ul style="list-style-type: none"> • Nur verschreibungspflichtige Arzneimittel • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> •Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation •Informationen für Patienten in der Packungsbeilage •Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich •Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Nicht-kaukasische Population	<ul style="list-style-type: none"> • Erklärung in der Fachinformation, dass nur ungenügende Daten vorliegen, um einen potentiellen Effekt der Rasse auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib bewerten zu können • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Entwicklungstoxizität und Risiken beim Stillen	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen in der Fachinformation • Informationen für Patienten in der Packungsbeilage • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Patienten mit ECOG-Status 2-4	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel nur auf Verschreibung erhältlich • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Seltene Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Fortlaufende Analyse der Nebenwirkungen bei Patienten • Nur verschreibungspflichtige Arzneimittel • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Langzeitbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Fortlaufende Analyse der Nebenwirkungen bei Patienten • Nur verschreibungspflichtige Arzneimittel • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine
Anwendung bei Patienten mit QTc-Ausgangswert ≥ 480 ms; Vorgeschichte eines akuten Koronarsyndroms (einschl. instabiler Angina pectoris), einer koronaren Angioplastie, Gefäßprothesen, oder Herzrhythmusstörungen (außer Sinusarrhythmie) innerhalb der letzten 24	<ul style="list-style-type: none"> • Nur verschreibungspflichtige Arzneimittel • Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat, initiiert und überwacht werden 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wochen; und anormale Herzklappen-Morphologie (mäßig anormal oder schlechter)		

Der Risk Management Plan enthält keine zusätzlichen Maßnahmen, die über die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinaus gehen (¹Europäische Union (EU) 2013).

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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. Der validierte und CE-zertifizierte (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.

Zur Sicherung der Qualität dieser Testung wurden testspezifische Evaluationen durchgeführt. 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 %.

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

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

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.4.1

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand des vorläufigen European Public Assessment Report zu Dabrafenib in der aktuellsten Version vom 27.06.2013 (²European Medicines Agency (EMA) 2013) und des vorläufigen Risikomanagement-Plans (¹Europäische Union (EU) 2013) ermittelt.

3.4.2

Es wurden keine Angaben vom pharmazeutischen Unternehmen erbracht, da ein Anhang IV im EPAR zu Dabrafenib nicht besteht.

3.4.3

Die dargelegten Informationen wurden dem Risk-Management-Plan entnommen.

3.4.4

Die oben beschriebenen Informationen wurden der Fachinformation zu Dabrafenib, Abschnitt 5.1 entnommen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Europäische Union (EU) 2013, *Risk Management Plan für TAFINLAR™*. (eingesehen am 21-6-2013)
2. European Medicines Agency (EMA) 2013, *CHMP Assessment Report Tafinlar®* (Procedure No. EMEA/H/C/002604/0000). (eingesehen am 29-7-2013)