

NUB Antrag 2021 / 2022

Dabrafenib

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Dabrafenib

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Tafinlar®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

Nein

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Ja/nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkmechanismus

Dabrafenib ist ein oral verfügbarer BRAF-Inhibitor, der die BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 hemmt. Aktivierende BRAF-Mutationen, die bei ca. 50% der Melanome und ca. 1-2 % der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) auftreten, führen zu einer konstitutiven Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs und damit zu unregulierter Zellproliferation. Dabrafenib kann durch die Inhibition von BRAF das Tumorwachstum hemmen und durch Apoptose eine Regression des Tumors erzielen. Durch die gleichzeitige Hemmung von BRAF und MEK mit der Kombinationstherapie von Trametinib und Dabrafenib kann die hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum verstärkt und die Resistenzentwicklung verzögert werden, sowie die unter Dabrafenib-Monotherapie auftretenden kutanen Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Evidenzlage

Monotherapie:

In einer Phase III Studie wurden 250 Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation im Verhältnis 3:1 randomisiert und mit Dabrafenib bzw. Dacarbazin, der Standard-Chemotherapie, behandelt. Patienten, bei denen unter Dacarbazin eine Tumorprogression auftrat, hatten die Möglichkeit Dabrafenib zu erhalten (Lancet. 2012;380(9839):358-65).

Das progressionsfreie Überleben, der primäre Endpunkt der Studie, war unter Dabrafenib gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert (HR = 0,37; p < 0,0001; medianes PFS 6,9 vs. 2,7 Monate). Die Ansprechrate lag in der Dabrafenib-Gruppe bei 59%, in der Gruppe mit Dacarbazin bei 24%.

Daten zum Gesamt-Überleben aus einer weiteren Post-hoc-Analyse zeigten eine 12 - Monats Überlebensrate von 63 % unter Dacarbazin versus 70 % unter Dabrafenib; das mediane Gesamtüberleben mit Dabrafenib lag bei 20,1 Monaten.

Kombinationstherapie:

- **Fortgeschrittenes Melanom:**

Die Überlegenheit der Kombinationstherapie aus Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie

NUB-Musteranfrage Dabrafenib

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 1 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-35 Dabrafenib Stand 2021-09-20 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Dabrafenib

Überleben (PFS) und das Ansprechen (ORR) wurde in zwei Phase III-Studien gezeigt (N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9, Eur J Cancer. 2015 May;51(7):833-40.).

In der Phase-III-Studie COMBI-v zeigte sich beim Gesamtüberleben der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom bereits bei der Interimsanalyse eine signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005). Auch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts belegen eine Reduktion der Mortalitätsrate um 34% und bestätigen somit die Überlegenheit der Kombination (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001). Das mediane Gesamtüberleben konnte dabei von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 25,6 Monate im Kombinationsarm verlängert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 12,6 Monaten im Vergleich zu 7,3 Monaten im Kombinationsarm signifikant länger als im Vemurafenib-Arm (HR = 0,61 [0,51-0,73]; p < 0,001). Die Gesamtansprechrate war im Kombinationsarm ebenfalls höher als im Komparator-Arm (66% vs. 53%; p = 0,0005). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 13,8 Monate unter der Kombination aber nur 7,5 Monate unter Vemurafenib. In der gepoolten 5-Jahres-Analyse der COMBI-d (n=211, D+T Arm) und COMBI-v (n=352, D+T Arm) Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen BRAF-mutierten malignen Melanoms mit Dabrafenib und Trametinib blieben 19% der Patienten nach 5 Jahren progressionsfrei. Das Gesamtüberleben in der gepoolten Patientenpopulation (n=563) nach 5 Jahren lag bei 34%.

- **Adjuvante Therapie des Melanoms:**

Durch die adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib Behandlung bei Melanom-Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion kann eine deutliche Senkung des Rezidivrisikos erreicht werden. In der Phase-III-Studie COMBI-AD senkte die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib das Rezidivrisiko gegenüber Placebo signifikant um 53% (Hazard Ratio (HR): 0,47; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,39-0,58; Median nicht erreicht vs. 16,6 Monate; p < 0,001). Nach fünf Jahren lag das rezidivfreie Überleben bei 52% (95% KI 48 – 58) unter Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib versus 36% (95%KI 32-41) unter Placebo. Der Vorteil des rezidivfreien Überlebens im Kombinationsarm wurde in allen Subgruppen, einschließlich der Stadien III A, B und C, beobachtet (Einteilung in der Studie nach AJCC V7). Ebenso war die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate mit 86% höher als unter Placebo (77%) (HR: 0,57; 95 %-KI: 0,42–0,79; p = 0,0006).

- **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:**

Im Rahmen einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie (BRF113928) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation untersucht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR): 36 der zuvor unbehandelten Patienten, die zweimal täglich 150 mg Dabrafenib und einmal täglich 2 mg Trametinib erhielten, zeigten eine ORR von 61,1% (95%-Konfidenzintervall (KI): 43,5%–76,9%). Unter den therapienaiven Patienten wiesen 68% nach neun Monaten keinen Tumorprogress auf. Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden bei der zuvor unbehandelten Patientenpopulation zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht erreicht. In der Gruppe der zuvor bereits behandelten Teilnehmer (1-3 vorherige Behandlungen, mindestens eine Platin-basierte Chemotherapie), die eine identische Dosierung erhielten, lag die ORR bei 66,7% (95%-KI: 52,9%–78,6%) und die mediane DoR bei 9,8 Monaten (95%-KI: 6,9–16,0).

Mutationstest:

Für eine Behandlung mit Dabrafenib ist der Nachweis einer BRAF-V600-Mutation mithilfe einer validierten Testmethode (z.B. PCR, Sequenzierung) erforderlich.

Dosis:

NUB Antrag 2021 / 2022

Dabrafenib

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

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-007.5

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Melanom

Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Adjuvante Melanom-Behandlung

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

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Dabrafenib ergänzt die Therapieoptionen bei Patienten mit einem malignen Melanom bzw. nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer BRAF-V600 Mutation.

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ist die erste Therapie des NSCLC, die eine Mutation der BRAF-Kinase im Codon 600 gezielt adressiert.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 hat Dabrafenib den Status 1 (Position 19 der NUB-Liste). Dabrafenib in Kombination mit Trametinib hat ebenfalls den Status 1 (Position 187).

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Oktober 2013

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

26. August 2013, Zulassungserweiterungen 2015 und 2017

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

NUB Antrag 2021 / 2022

Dabrafenib

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Dabrafenib wird schätzungsweise in ca. 417 Kliniken in Deutschland eingesetzt (Schätzungen aufgrund der NUB-Anfragen 2021).

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Dabrafenib wird zweimal täglich oral eingenommen. Die zugelassene Tagesdosis beträgt 300 mg und wird morgens und abends verabreicht (150 mg in Form von je 2 Kapseln à 75 mg, b. i. d.).

Der Packungspreis von Dabrafenib à 120 Kapseln beträgt 5.831,71 € (Verkaufspreis, inkl. 19% MWSt) bzw. 8551,48 AVP/UVP (Rote Liste am 15.9.21). Bei der empfohlenen Tagesdosierung von 300 mg = 4 Kapseln à 75 mg betragen die Tagestherapiekosten etwa 194 € (Verkaufspreis, inkl. 19% MWSt) bzw. 285€ (AVP/UVP).

Bei der Behandlung mit Dabrafenib können einmalig Kosten für die Diagnostik der BRAF-Mutation anfallen. Für den Test, der mit einem validierten System durchzuführen ist, fallen etwa Kosten in Höhe von rund 100 – 120 € brutto an.

Bei der Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib fallen zusätzlich die Kosten für Trametinib an. Die zugelassene Tagesdosis beträgt 2 mg und wird in Form einer Tablette einmal täglich oral eingenommen. Der Packungspreis von Trametinib à 30 Kapseln beträgt 4.367,34 € (Verkaufspreis, inkl. MWSt). Bei der empfohlenen Tagesdosierung von 2 mg = 1 Tablette à 2 mg betragen die Tagestherapiekosten etwa 145 € (Verkaufspreis, inkl. 19% MWSt).

Personalkosten: Keine relevanten Personalkosten, da orale Einnahme.

Da das Medikament eine orale Dauertherapie ist, geschieht es nicht so häufig, dass ein Patient für diese orale Gabe stationär aufgenommen wird und somit in die organspezifische DRG gruppiert wird. Höchstwahrscheinlich kommt es sehr viel häufiger vor, dass der Patient wegen einer anderen Erkrankung aufgenommen wird und diese Medikation als seine Dauermedikation auch bei anderen med. Problemen erhält. Die Kosten für dieses Medikament werden daher in allen DRG vorkommen können und sind möglicherweise auch nicht konkret dem Fall zugeordnet.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

J68A

J61C

E71A

NUB-Musteranfrage Dabrafenib

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 4 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-35 Dabrafenib Stand 2021-09-20 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Dabrafenib

E71B

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Dabrafenib wurde im Jahr 2013 zugelassen und ist seit dem Jahr 2013 in Deutschland auf dem Markt. Für das Datenjahr 2020 sollten aus den Kalkulationshäusern Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Wir vermuten, dass die Stichprobe jedoch zu klein war, als dass genügend Kosten- und Leistungsdaten aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 zu ermöglichen.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 194 € bzw. 284€ pro Tag können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden und Dabrafenib ist bisher im ZE Katalog nicht enthalten. Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG.