

NUB Antrag 2023/2024

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. und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. vorformuliert.

Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Dabrafenib

Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Tafinlar®

Finlee®

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

nein ankreuzen

Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2023 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Ja/nein ankreuzen. Bei ja Nummer aus Liste auswählen

Beschreibung der neuen Methode

Wirkweise

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, ca. 1-2 % der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC), bei 15-20% der niedriggradigen Gliome (i.e. pleomorphe Xanthoastrozytome, pilozytische Astrozytome, Gangliogliome) des Kindes- und Jugendalters und bei 5-10% der hochgradigen Gliome bei Kindern und Jugendlichen 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

Evidenzlage

Monotherapie Melanom:

In einer Phase III Studie (BREAK-3-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.

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).

Kombinationstherapie:

- **Fortgeschrittenes Melanom:**

In der Phase-III-Studie COMBI-v zeigte sich bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib ein medianes progressionsfreies Überleben von 11,4 Monaten im Kombinationsarm im Vergleich zu 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm (HR = 0,61 [0,51-0,73]; $p < 0,001$).

- **Adjuvante Therapie des Melanoms:**

NUB Antrag 2023/2024

Dabrafenib

In der Phase-III-Studie COMBI-AD wurde die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib mit Placebo bei Patienten mit einem Melanom im Stadium III mit BRAF-V600E/K Mutation nach vollständiger Resektion untersucht. 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.

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, zeigten eine ORR von 63,9% (95%-Konfidenzintervall (KI): 46,2%–79,2%). Quelle: Fachinformation Februar 2023

Niedriggradige Gliome (LGG) des Kindes- und Jugendalters:

Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie (NCT02684058) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei 73 Patienten im Vergleich zu 37 mit Vincristin und Carboplatin im Standardchemotherapie-Arm bei Patienten mit einem neu diagnostiziertem LGG mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation untersucht. Bei einer medianen Beobachtung von 18.9 Monaten wurde im experimentellen Arm eine Gesamtansprechrate (CR+PR) von 47% mit Dabrafenib und Trametinib versus nur 11% im Chemotherapie-Arm gesehen (RR: 4.31; 95% CI: 1.7 - 11.2; p<0.001). Gleichzeitig war das mediane progressionfreie Überleben mit Dabrafenib und Trametinib signifikant länger als das mit Chemotherapie (20.1 Monate vs. 7.4 Monate; Hazard-Ratio, 0.31; 95% CI, 0.17 - 0.55; p<0.001) einhergehend mit einer erheblich geringeren Rate schwerer Nebenwirkungen (CTC-AE Grad 3 oder höher in 47% der Patient unter Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib versus in 94% der Patienten mit Chemotherapie). Diese Studie war die Grundlage für die Zulassung der Kombination von Dabrafenib und Trametinib durch die FDA. Ein Antrag auf Zulassung bei der EMA ist durch die Firma Novartis gestellt.

Quellen:

Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, Locatelli F, van der Lugt J, Papusha L, Sahn F, Tabori U, Cohen KJ, Packer RJ, Witt O, Sandalic L, Bento Pereira da Silva A, Russo M, Hargrave DR. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1108-1120.

Bouffet E, Georger B, Moertel C, Whitlock JA, Aerts I, Hargrave D, Osterloh L, Tan E, Choi J, Russo M, Fox E. Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination With Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):664-674. doi: 10.1200/JCO.22.01000.

Barbato MI, Nashed J, Bradford D, Ren Y, Khasar S, Miller CP, Zolnik BS, Zhao H, Li Y, Bi Y, Shord SS, Amatya AK, Mishra-Kalyani PS, Sceपुरa B, Al-Matari RA, Pazdur R, Kluetz PG, Donoghue M, Singh H, Drezner N. FDA Approval Summary: Dabrafenib in combination with trametinib for BRAF V600E mutation-positive low-grade glioma. *Clin Cancer Res.* 2023 Aug 23;CCR-23-1503. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1503. Online ahead of print.

Hochgradige Gliome (HGG) des Kindes- und Jugendalters:

Im Rahmen einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie (NCT02684058) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei rezidivierten/refraktären HGG mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation bei Patienten im Kindes- und Jugendalter untersucht. In dieser Einzelarm-Studie wurden 41 Patienten eingeschlossen. Die Gesamtansprechrate war 56%, die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,2 Monate und war damit besser als in historischen Daten. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen mit einer Kombinationsbehandlung aus Dabrafenib und Trametinib.

NUB Antrag 2023/2024

Dabrafenib

Quelle: Hargrave DR, Terashima K, Hara J, Kordes UR, Upadhyaya SA, Sahm F, Bouffet E, Packer RJ, Witt O, Sandalic L, Kieloch A, Russo M, Cohen KJ; all the Investigators involved in the high-grade glioma cohort. Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. J Clin Oncol. 2023 Aug 29;JCO2300558. doi: 10.1200/JCO.23.00558. Online ahead of print.

Mutationstest:

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

Dosis:

Erwachsene: 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg).

Kinder: <12 Jahre – 5,25 mg/kg/Tag, ≥12 Jahre – 4,5 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt in 2 gleiche Einzeldosen

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-007.5

Anmerkungen zu den Prozeduren

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.

Im 4. Quartal 2023 werden außerdem Zulassungen für das niedriggradige pädiatrische Gliom (pLGG) sowie das hochgradige pädiatrische Gliom (pHGG) erwartet. Erwarteter Text:

Dabrafenib lösliche Tabletten in Kombination mit Trametinib Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung wird angewendet bei pädiatrischen Patienten ab einem Jahr mit niedriggradigem (LGG) und hochgradigem (HGG) Gliom mit einer BRAF-V600-Mutation unter den folgenden Voraussetzungen:

LGG: Patienten, die eine systemische Therapie benötigen.

HGG: Patienten, die bereits mindestens eine medikamentöse und/oder Strahlentherapie erhalten haben.

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.

NUB Antrag 2023/2024

Dabrafenib

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ist die erste Therapie bei LGG und HGG im Kindes- und Jugendalter, die eine Mutation der BRAF-Kinase im Codon 600 gezielt adressiert. Diese Kombination ist aufgrund ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils die zukünftige Erstlinientherapie bei BRAF-V600E-mutierten LGGs und ersetzt hiermit die nebenwirkungsreichere Erstlinientherapie mit Vincristin und Carboplatin und hilft ggf. neurochirurgische Tumorsektionen in eloquenten Hirnregionen zu vermeiden.

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ergänzt die Therapieoptionen bei rezidivierten/refraktären BRAF-V600E-mutierten HGGs und bietet diesen Patienten erstmalig die Option auf ein Langzeitüberleben im Rezidiv bei guter Lebensqualität.

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 2023 hat Dabrafenib den Status 1 (Position 23 der NUB-Liste). Dabrafenib in Kombination mit Trametinib hat ebenfalls den Status 1 (Position 227).

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. Für die Patienten im Kindes- und Jugendalter mit einem BRAF-V600E-mutierten neudiagnostizierten LGG und rezidivierten HGG ist anzunehmen, dass damit die Zahl der stationären Behandlungen erheblich reduziert werden kann bei gleichzeitig deutlich gebesserter Prognose.

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Oktober 2013

Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

26. August 2013, Zulassungserweiterungen 2015 und 2017

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

[bitte ergänzen]

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

Dabrafenib wird schätzungsweise in ca. 460 Kliniken in Deutschland eingesetzt (Schätzungen aufgrund der NUB-Anfragen des Vorjahres).

Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2022 oder in 2023 mit dieser Methode behandelt?

In 2022

[bitte ergänzen]

In 2023

[bitte ergänzen]

Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2024 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

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

NUB Antrag 2023/2024

Dabrafenib

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 (Rote Liste, (AVP (EB)) , inkl. 19% MWSt. am 06.8.2023) von Dabrafenib 120 Hartkapsel zu 50 mg (N3) beträgt 3.907,17 € bzw. für 120 Hartkapseln zu 75 mg (N3) 5.831,95 €. Bei der empfohlenen Tagesdosierung von 300 mg = 4 Kapseln à 75 mg betragen die Tagestherapiekosten 194,40 €

Die Preise für auflösbare Tabletten oder Suspensionen für kindliche Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, sind derzeit noch nicht bekannt, dürften aber in dem Bereich der o.g. Preise liegen.

Daraus ergeben sich Therapiekosten für erwachsene Patienten von 1.360,79 € bei einer angenommenen Verweildauer von 7 Tagen.

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. Trametinib hat ebenfalls den NUB Status 1.

Personalkosten:

Bei oraler Gabe entsteht kein zusätzlicher Personalaufwand.

Da das Medikament eine orale Dauertherapie ist, geschieht es eher selten, dass ein Patient für diese orale Gabe stationär behandelt wird und somit in eine organspezifische DRG gruppiert wird. Es kommt sehr viel häufiger vor, dass der Patient wegen einer anderen Erkrankung aufgenommen wird und dieses Medikament als seine Dauermedikation weiter erhält. Die Kosten für dieses Medikament können daher in vielen DRGs vorkommen und sind möglicherweise auch nicht konkret dem Fall zugeordnet.

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

J61B
E71D
J61A
B66A
B66B

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 2022 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 2024 zu ermöglichen.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 194 € 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.