

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tafinlar® 50 mg Hartkapseln
Tafinlar® 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg Dabrafenib.

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 75 mg Dabrafenib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

Opake dunkelrote Kapseln, ungefähr 18 mm lang, auf deren Kapselhülle „GS TEW“ und „50 mg“ aufgedruckt ist.

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

Opake dunkelrosa Kapseln, ungefähr 19 mm lang, auf deren Kapselhülle „GS LHF“ und „75 mg“ aufgedruckt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Vor der Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp oder NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen. Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Melanom vom BRAF-Wildtyp oder einem NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung

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.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (siehe Tabelle 2). In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität.

Vergessene Dosen

Falls eine Dabrafenib-Dosis vergessen wurde, sollte diese Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme weniger als 6 Stunden beträgt.

Falls eine Trametinib-Dosis vergessen wurde, sollte bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib die Trametinib-Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt.

Dosisanpassungen

Für Dabrafenib-Kapseln sind 2 Stärken, 50 mg und 75 mg, verfügbar, um Dosisanpassungen zu ermöglichen.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabellen 1 und 2).

Bei den Nebenwirkungen „kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)“ oder „Auftreten neuer primärer Melanome“ werden keine Dosisreduktionen oder Unterbrechungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in den Tabellen 1 bzw. 2 enthalten.

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Schema wie die De-eskalation bei der Dosisreduktion erwogen

Tabelle 1 Empfohlene Dosisreduktionen

Dosisstufe	Dabrafenib-Dosis bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib	Trametinib-Dosis* nur bei Anwendung in Kombination mit Dabrafenib
Anfangsdosis	150 mg zweimal täglich	2 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	100 mg zweimal täglich	1,5 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	75 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	50 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Eine Reduktion der Dabrafenib-Dosis unter 50 mg zweimal täglich wird weder für die Monotherapie noch in Kombination mit Trametinib empfohlen. Eine Reduktion der Trametinib-Dosis unter 1 mg einmal täglich in Kombination mit Dabrafenib wird nicht empfohlen. * Dosierungsangaben für die Trametinib-Monotherapie siehe Fachinformation von Trametinib, Dosierung und Art der Anwendung		

Tabelle 2 Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der Nebenwirkungen (ausgenommen Pyrexie)

Grad (CTCAE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib
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 (CTCAE)“	

werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte 150 mg zweimal täglich nicht überschreiten.

Pyrexie

Wenn die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38 °C beträgt, sollte die Therapie unterbrochen werden (Dabrafenib bei Monotherapie und sowohl Dabrafenib als auch Trametinib bei Gabe in Kombination). Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Dabrafenib oder sowohl mit Dabrafenib als auch mit Trametinib, bei Gabe in Kombination sollte wieder aufgenommen werden, wenn der Patient für mindestens 24 Stunden symptomfrei ist, entweder (1) in der gleichen Dosisstufe oder (2) um eine Dosisstufe reduziert, wenn die Pyrexie rezidivierend ist und/oder von anderen schwerwiegenden Symptomen wie Dehydratation, Hypotonie oder Nierenversagen begleitet war.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Ausnahmen bezüglich Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen (bei denen nur die Dosis eines der beiden Arzneimittel reduziert werden muss)

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, sollte vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination

mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)/ linksventrikuläre Dysfunktion

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird und eine asymptomatische, absolute Abnahme der LVEF $> 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert beträgt und Auswurfraction unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Netzhautvenenverschluss (RVO [retinal vein occlusion]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [retinal pigment epithelial detachment])

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, soll die Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei bestätigten RVO- oder RPED-Fällen erforderlich.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Falls Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Besondere Patientengruppen Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2). Dabrafenib sollte als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Verstoffwechslung in der Leber und die biliäre Sekretion stellen die Haupt-

eliminationswege von Dabrafenib und seinen Metaboliten dar, daher kann es bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zu einer erhöhten Exposition kommen. Dabrafenib, als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib, sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Nicht-kaukasische Patienten

Es wurden nur begrenzt Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib bei nicht-kaukasischen Patienten erhoben. Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Patienten asiatischer und kaukasischer Abstammung. Bei asiatischen Patienten ist keine Anpassung der Dosis von Dabrafenib notwendig.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib Kapseln bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Studien an juvenilen Tieren haben unerwünschte Wirkungen von Dabrafenib gezeigt, die bei erwachsenen Tieren nicht beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Tafinlar ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden und wegen der chemischen Instabilität von Dabrafenib auch nicht mit Nahrung oder Flüssigkeiten gemischt werden.

Es wird empfohlen, die Dabrafenib-Dosen jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen den Dosen. Bei kombinierter Einnahme von Dabrafenib und Trametinib sollte die einmal tägliche Trametinib-Dosis jeden Tag zur gleichen Zeit und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Dabrafenib-Dosis eingenommen werden.

Dabrafenib sollte mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Falls ein Patient nach Einnahme von Dabrafenib erbrechen muss, soll der Patient die Dosis nicht nochmals einnehmen, sondern die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Für Hinweise zur Anwendung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib siehe die Fachinformation von Trametinib.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, muss vor Einleitung der Kombinationsbehandlung die Fachin-

formation von Trametinib zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Trametinib-Behandlung siehe Fachinformation von Trametinib.

Bestimmung des BRAF-V600-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp oder NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen, Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Melanom vom BRAF-Wildtyp oder einem NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit Melanom, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Dabrafenib und Trametinib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb sollten in dieser mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Population andere Behandlungsoptionen vor der Behandlung mit der Kombination in Betracht gezogen werden. Die Behandlungssequenz nach Progression unter einem BRAF-Inhibitor ist nicht etabliert.

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten.

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)
Bei Patienten, die mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden Fälle von cuSCC einschließlich Keratoakanthom berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Phase-III-Studien MEK115306 und MEK116513 bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom trat ein cuSCC bei 10 % (22/211) der Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie, beziehungsweise bei 18 % (63/349) der Patienten, die Vemurafenib als Monotherapie erhielten, auf. In der integrierten Sicherheitspopulation der Patienten mit Melanom und fortgeschrittenem NSCLC trat ein cuSCC bei 2 % (19/1 076) der Patienten auf, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten. Die mediane Zeit bis zur Erstdiagnose eines cuSCC betrug in der Studie MEK115306 223 Tage (Streuweite 56 bis 510 Tage) im Kombinationsarm und 60 Tage (Streuweite 9 bis 653 Tage) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm. In der Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) zur adjuvanten Melanom-Therapie hatten zum Zeitpunkt der Primäranalyse 1 % (6/435) der Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, und 1 % (5/432) der Patienten, die Placebo erhielten, ein cuSCC entwickelt. Während der Langzeitnachbeobachtung (bis zu 10 Jahre) ohne Behandlung meldeten 2 zusätzliche Patienten in jedem Behandlungsarm ein cuSCC. Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines cuSCC im Kombinations-

arm der Studie zur adjuvanten Behandlung ungefähr 21 Wochen beziehungsweise 34 Wochen im Placebo-Arm.

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 beziehungsweise Dabrafenib und Trametinib bei Gabe in Kombination ohne eine Dosisreduktion weitergeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen sofort zu informieren.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome bei Patienten unter der Behandlung mit Dabrafenib berichtet. Diese Fälle wurden in klinischen Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom innerhalb der ersten 5 Monate der Monotherapie mit Dabrafenib identifiziert. Neu aufgetretene Fälle primärer Melanome können mittels Exzision behandelt werden und erfordern keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

Nicht-kutane 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 (siehe Abschnitt 4.8). Über mit RAS assoziierte maligne Erkrankungen wurde in klinischen Studien berichtet, sowohl bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) als auch bei Dabrafenib sowohl in der Monotherapie (Pankreaskarzinom, Adenokarzinom der Gallenwege) als auch in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom).

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 Untersuchungen des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das gro-

ße Blutbild sowie Blutchemie sollten wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Vor der Gabe von Dabrafenib an Patienten mit bestehenden Karzinomen oder Karzinomen in der Vorgeschichte, die mit RAS-Mutationen assoziiert sind, sollte der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

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.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und tödlich verlaufender Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4).

Sehstörungen

In klinischen Studien wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und Iritis bei Patienten unter der Monotherapie mit Dabrafenib und der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

RPED und RVO können unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auftreten. Siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4). Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei 1 % der Patienten in den klinischen Studien wurden unter der Dabrafenib-Monotherapie schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert (definiert als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydratation, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion) (siehe Abschnitt 4.8). Diese schwerwie-

genden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen traten unter der Dabrafenib-Monotherapie 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.

Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht. Im Kombinationstherapie-Arm der Studie MEK115306 bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom wurde über Pyrexie bei 57 % (119/209) der Patienten, davon bei 7 % vom Grad 3, berichtet im Vergleich zu 33 % (69/211) der Patienten im Dabrafenib-Monotherapie-Arm, davon bei 2 % vom Grad 3. In der Phase-II-Studie BRF113928 bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC waren Häufigkeit und Schwere der Pyrexie unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib leicht erhöht (48%; 3 % vom Grad 3) im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie (39%; 2 % vom Grad 3). In der Phase-III-Studie BRF115532 zur adjuvanten Therapie des Melanoms waren Häufigkeit und Schwere der Pyrexie im Studienarm mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib höher (67%; 6 % der Grade 3/4) als im Placebo-Arm (15%; <1 % vom Grad 3).

Bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und Fieber entwickelten, war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse.

Die Therapie (Dabrafenib bei Monotherapie und sowohl Dabrafenib als auch Trametinib bei Gabe in Kombination) sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38 °C beträgt (siehe Abschnitt 5.1). Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann die Therapie erneut begonnen werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen oder Symptomen verbunden ist, sollte die Therapie in reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, sobald das Fieber abklingt und wie klinisch geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4). Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib allein behandelten Patienten und bei ≤ 1 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten identifiziert. Die beobachteten Fälle waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydratation assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Therapie mit Dabrafenib wie klinisch geboten unterbrochen werden. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten, nach Beginn der Behandlung mit Trametinib die Leberfunktion alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Über Pneumonitis oder ILK wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Trametinib. Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, kann die Dabrafenib-Therapie mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 24 % der Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle war vom Grad 1 oder 2 und erforderte keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Trametinib.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Trametinib.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib behandelten Patien-

ten in klinischen Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom und bei etwa 4 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten in der klinischen Studie beim NSCLC berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Tag der Behandlung eines metastasierten Melanom-Patienten mit Dabrafenib und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. In der Studie zur adjuvanten Therapie des Melanoms wurde bei <1 % (1/435) der Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, über Pankreatitis berichtet, und bei keinem Patienten, der Placebo erhielt. 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.

Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie

Nach Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Trametinib und Dabrafenib müssen bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen

Bei der Anwendung einer Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie wurde vereinzelt von schweren kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, und Arzneimittelalexanther mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) berichtet, welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome für SCARs auftreten, sollte die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib beendet werden.

Gastrointestinale Störungen

Es wurde bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnahmen, über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4).

Sarkoidose

Es wurde bei Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, über Fälle von Sarkoidose berichtet. Betroffen waren vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten. In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib fortgesetzt. Wird die Diagnose Sarkoidose gestellt, sollte eine entsprechende Behandlung in Erwägung gezogen werden. Es ist wichtig,

die Sarkoidose nicht mit einem Fortschreiten der Grunderkrankung zu verwechseln.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Dabrafenib und Trametinib abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten eines TLS, welches potenziell tödlich verlaufen kann, wurde mit der Verwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumormasse, eine bereits bestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Patienten mit Risikofaktoren für TLS sollten engmaschig überwacht werden und eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sollte erwogen werden. Das TLS sollte je nach klinischer Indikation umgehend behandelt werden.

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Induktor von Arzneimittelabbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig angewandten Arzneimitteln (siehe Beispiele im Abschnitt 4.5) 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 (siehe Abschnitt 4.5), sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Warfarin führt zu einer verringerten Warfarin-Exposition. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche INR (*International Normalised Ratio*)-Kontrollen sind in Betracht zu ziehen, wenn Dabrafenib gleichzeitig mit Warfarin gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib (siehe Abschnitt 4.5).

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 (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 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. Dabrafenib sollte mit Vorsicht verwendet werden, wenn starke Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Gemfibrozil, 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.

Die Gabe von 400 mg Ketoconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) einmal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 71%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC und einem 33%igen Anstieg der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Die gemeinsame Gabe führte zu Anstiegen der AUC von Hydroxy- und Desmethyl-Dabrafenib (Anstiege von 82 % beziehungsweise 68 %). Für Carboxydabrafenib wurde eine Verringerung der AUC um 16 % festgestellt.

Die Gabe von 600 mg Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) zweimal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 47%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC, aber nicht zu einer Veränderung der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Gemfibrozil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die systemische Exposition der Dabrafenib-Metaboliten (≤ 13 %).

Die Anwendung von 600 mg Rifampicin (einem Induktor von CYP3A4/CYP2C8) einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte bei wiederholter Gabe zu einer Abnahme der C_{max} (27 %) und der AUC (34 %) von Dabrafenib. Für Hydroxy-Dabrafenib wurde keine relevante Änderung der AUC festgestellt. Für Carboxy-Dabrafenib gab es einen Anstieg der AUC von 73 % und für Desmethyl-Dabrafenib eine Verringerung der AUC von 30 %.

Die gemeinsame Anwendung wiederholter Dosen von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich und 40 mg des pH-erhöhenden Wirkstoffs Rabeprazol einmal täglich führte zu einem 3%igen Anstieg der AUC und einer 12%igen Verringerung der C_{max} von Dabrafenib. Diese Veränderungen der AUC und C_{max} von Dabrafenib werden als nicht klinisch bedeutsam erachtet. Es wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die den pH-Wert

des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT) verändern (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Antazida), die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern.

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 CYP3A in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein P-gp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie z. B. MRP-2. Eine Induktion von OATP1B1/1B3 und BCRP ist anhand von Beobachtungen in einer klinischen Studie mit Rosuvastatin unwahrscheinlich.

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 47 % beziehungsweise um 65 % verringert.

Die Gabe von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich mit Warfarin führte zu einer Verringerung der AUC von S- und R-Warfarin von 37 % beziehungsweise 33 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin. Die C_{max} von S- und R-Warfarin stieg um 18 % beziehungsweise 19 % an.

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)
- Antikoagulantien (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. Ciclosporin, 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 der Transportsubstrate (z. B. P-gp oder MRP-2) 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), OATP1B3 und BCRP. Nach gemeinsamer Anwendung einer Einzeldosis Rosuvastatin (einem OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrat) mit wiederholten Dosen Dabrafenib 150 mg zweimal täglich bei 16 Patienten war C_{max} von Rosuvastatin auf das 2,6-Fache erhöht, während die AUC nur minimal verändert war (Anstieg um 7 %). Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der C_{max} von Rosuvastatin klinisch relevant ist.

Kombination mit Trametinib

Die gemeinsame wiederholte Gabe von 2 mg Trametinib einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu keinen klinisch bedeutsamen Änderungen der C_{max} und AUC von Trametinib oder Dabrafenib mit Anstiegen der C_{max} von Dabrafenib um 16 % beziehungsweise der AUC von Dabrafenib um 23 %. Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse ist eine geringfügige Abnahme der Bioverfügbarkeit von Trametinib, entsprechend einer Verringerung der AUC um 12 %, bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib, einem CYP3A4-Induktor, zu erwarten.

Bei Anwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe die Fachinformationen von Dabrafenib und Trametinib

zu Arzneimittelwechselwirkungen, Abschnitt 4.4 und 4.5.

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollten Patienten Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und für 16 Wochen nach der letzten Dosis von Trametinib bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit von oralen oder systemischen hormonellen Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere effektive Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und toxische Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). 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. Zur Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib, Abschnitt 4.6.

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 mit Dabrafenib, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Trametinib, vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten

über das mögliche Risiko einer verminderten Spermato-genese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Zur Gabe in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.6).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dabrafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das mögliche Auftreten von Abgeschlagenheit und Augenproblemen diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Sicherheit von Dabrafenib als Monotherapie basiert auf der integrierten Sicherheitspopulation aus fünf klinischen Studien, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 und BRF112680, in die 578 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, die mit Dabrafenib 150 mg zweimal täglich behandelt wurden, eingeschlossen waren. Die am häufigsten unter Dabrafenib berichteten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 15\%$) waren Hyperkeratose, Kopfschmerzen, Pyrexie, Arthralgie, Fatigue, Übelkeit, Papillom, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen.

Die Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde anhand der integrierten Sicherheitspopulation von 1 076 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion (adjuvante Therapie) und fortgeschrittenem NSCLC, die mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich und mit 2 mg Trametinib einmal täglich behandelt wurden, beurteilt. Bei 559 dieser Patienten wurde die Kombination in zwei randomisierten klinischen Phase-III-Studien, MEK115306 (COMBI-d) und MEK116513 (COMBI-v) gegen Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eingesetzt, 435 Patienten wurden zur adjuvanten Behandlung von Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion in der randomisierten Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) mit der Kombination behandelt, und 82 Patienten wurden in der mehrkohortigen, nicht-randomisierten Phase-II-Studie BRF113928 mit der Kombination gegen NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Inzidenz $\geq 20\%$) waren: Pyrexie, Fatigue, Übelkeit, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Arthralgie und Hautausschlag.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aus klinischen Studien und der Überwachung nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Dabrafenib berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend für die Dabrafenib-Monotherapie (Tabelle 3) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Tabelle 4 auf Seite 8 und 9) tabellarisch aufgeführt. Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und gemäß der folgenden Definitionen nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Kutane Plattenepithelkarzinome (einschließlich jener, die als Keratoakanthom- oder gemischte Keratoakanthom-Subtypen klassifiziert wurden) traten unter Dabrafenib-Monotherapie in der Studie MEK115306 bei 10 % der Patienten auf, wobei ungefähr 70 % der Ereignisse innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auftraten mit einer medianen Zeitdauer von 8 Wochen bis zum Auftreten. Bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib entwickelten 2 % der Patienten der integrierten Sicherheitspopulation ein cuSCC und diese Ereignisse traten später auf als unter Dabrafenib-Monotherapie mit einer medianen Zeitdauer von 18 bis 31 Wochen bis zum Auftreten. Alle Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib erhielten und ein cuSCC entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien beim Melanom mit Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib wurde über neue primäre Melanome berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt, eine Dosisanpassung von Dabrafenib war nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). In der Phase-II-Studie beim NSCLC (BRF113928) wurden keine neuen primäre Melanome berichtet.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF-Inhibitoren exponiert waren, kann zu einem erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.4). Über nicht-kutane maligne Erkrankungen wurde bei 1 % (6/586) der Patienten in der integrierten Sicherheitspopulation unter der Dabrafenib-Monotherapie und bei $< 1\%$ (8/1 076) der Patienten in der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. In der Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) zur adjuvanten Melanombehandlung entwickelten 1 % (5/435) der Patienten, die Da-

Tabelle 3 Nebenwirkungen unter Dabrafenib-Monotherapie

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	Papillom
	Häufig	Plattenepithelkarzinom der Haut
		Seborrhoische Keratose
		Akrochordon (Saitenwarze)
Gelegentlich	Basalzellkarzinom	
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Neue primäre Melanome
		Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Hypophosphatämie
		Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie)
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Uveitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
		Erbrechen
		Durchfall
	Häufig	Verstopfung
Gelegentlich	Pankreatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Hyperkeratose
		Haarausfall
		Hautausschlag
		Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom
	Häufig	Trockene Haut
		Pruritus
		Aktinische Keratose
		Hautläsion
		Erythem
Gelegentlich	Photosensitivität	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Akute febrile neutrophile Dermatose
		Pannikulitis
		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Myalgie
		Schmerzen in den Extremitäten
		Nierenversagen, akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Nephritis
		Pyrexie
		Fatigue
		Schüttelfrost
	Häufig	Asthenie
	Grippeartige Erkrankung	

brafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, nicht-kutane maligne Erkrankungen, im Vergleich zu $< 1\%$ (3/432) der Patienten, die Placebo erhielten. Während der Langzeitnachbeobachtung (bis zu 10 Jahre) ohne Behandlung meldeten 9 weitere Patienten im Kombinationsarm und 4 im Placebo-Arm nicht-kutane maligne Erkrankungen. Fälle von RAS-getriebenen Malignitäten sind unter Dabrafenib sowohl als

Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib berichtet worden. Die Patienten sollten wie klinisch geboten überwacht werden.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und fatale Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination

Tabelle 4 Nebenwirkungen unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Harnwegsinfekt
		Zellulitis
		Follikulitis
		Nagelbettentzündung
Pustulärer Hautausschlag		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom ^a
		Papillom ^b
		Seborrhoische Keratose
	Gelegentlich	Neues primäres Melanom ^c
Akrochordon (Saitenwarze)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Neutropenie
		Anämie
		Thrombozytopenie
		Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ^d
		Sarkoidose
	Selten	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydratation
		Hyponatriämie
		Hypophosphatämie
		Hyperglykämie
Nicht bekannt	Tumorlyse-Syndrom	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
		Schwindel
	Häufig	Periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie)
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Sehstörung
		Uveitis
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Netzhautablösung
Periorbitales Ödem		
Herzerkrankungen	Häufig	Verringerte Auswurfraction
		Atrioventrikulärer Block ^e
	Gelegentlich	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Myokarditis
	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie ^f
Häufig	Niedriger Blutdruck	
	Lymphödem	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Atemnot
	Gelegentlich	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^g
		Verstopfung
		Durchfall
		Übelkeit
		Erbrechen
	Häufig	Mundtrockenheit
		Stomatitis
	Gelegentlich	Pankreatitis
		Kolitis
Selten	Gastrointestinale Perforation	

Fortsetzung auf Seite 9

mit Trametinib aufgetreten. Siehe die Fachinformation von Trametinib.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Bei 6% (65/1 076) der Patienten der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde über eine Verringerung der LVEF berichtet. Die meisten Fälle waren asymptomatisch und reversibel. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Dabrafenib eingeschlossen. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte Patienten mit Umständen, die zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führen können, mit Vorsicht gegeben werden. Siehe die Fachinformation von Trametinib.

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet. Die Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren jedoch unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und Fieber entwickelten, war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Bei 1% der Patienten unter Dabrafenib-Monotherapie in der integrierten Sicherheitspopulation wurden schwerwiegende, nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydratation, 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 unter der Dabrafenib-Monotherapie 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe Fachinformation von Trametinib.

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet. Die Blutdruckwerte sollten vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie.

Arthralgien

In der integrierten Sicherheitspopulation wurde unter Dabrafenib-Monotherapie (25%) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (25%) sehr häufig über Arthralgien berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gele-

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Trockene Haut
		Juckreiz
		Hautausschlag
		Erythem ^h
	Häufig	Akneiforme Dermatitis
		Aktinische Keratose
		Nachtschweiß
		Hyperkeratose
		Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom
Hautläsion		
Hyperhidrose		
Gelegentlich	Pannikulitis	
	Hautfissuren	
Nicht bekannt	Photosensitivität	
	Akute febrile neutrophile Dermatose	
	Stevens-Johnson-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
		Myalgie
		Schmerzen in den Extremitäten
		Muskelkrämpfe ⁱ
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen
		Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Schüttelfrost
		Asthenie
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
		Grippeartige Erkrankung
	Häufig	Schleimhautentzündung
		Gesichtsödem
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase
		Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut

Das Sicherheitsprofil aus MEK116513 ist im Allgemeinen ähnlich dem aus MEK115306 mit den folgenden Ausnahmen: 1) Die folgenden Nebenwirkungen haben eine höhere Häufigkeitskategorie im Vergleich zu MEK115306: Muskelkrämpfe (sehr häufig); Nierenversagen und Lymphödem (häufig); akutes Nierenversagen (gelegentlich); 2) Die folgenden Nebenwirkungen traten in MEK116513, aber nicht in MEK115306 auf: Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenerkrankung (gelegentlich); 3) Die folgenden Nebenwirkungen traten in MEK116513 und BRF115532, aber nicht in MEK115306 und BRF113928 auf: Rhabdomyolyse (gelegentlich).

- ^a Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC): Plattenepithelkarzinom (SCC), SCC der Haut, SCC *in situ* (Morbus Bowen) und Keratoakanthom
- ^b Papillom, Papillom der Haut
- ^c Malignes Melanom, metastasiertes malignes Melanom und sich oberflächlich ausbreitendes Melanom des Stadiums III
- ^d einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit
- ^e Atrioventrikulärer Block, atrioventrikulärer Block 1. Grades, atrioventrikulärer Block 2. Grades, kompletter atrioventrikulärer Block
- ^f Blutungen an verschiedenen Stellen, einschließlich intrakraniellen Blutungen und tödlich verlaufenden Blutungen
- ^g Oberbauch- und Unterleibsschmerzen
- ^h Erythem, generalisiertes Erythem
- ⁱ Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit

gentlich (< 1 %) wurde vom Grad 3 berichtet, der Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Hypophosphatämie

Über Hypophosphatämien wurde häufig in der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib als Monotherapie (7 %) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (4 %) berichtet. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle unter der Dabrafenib-Monotherapie (4 %) und 1 % der Fälle unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib waren vom Schweregrad 3.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde unter Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib berichtet. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Dabrafenib-Behandlung nach einer Episode von Pankreatitis sollten die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenversagen

Nierenversagen infolge mit Pyrexie verbundener prärenal Azotämie oder granulomatöser Nephritis waren selten, jedoch wurde Dabrafenib nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin > 1,5 x des oberen Grenzwertes des Normbereichs [ULN]) untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von der Gesamtzahl der Patienten in der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib-Monotherapie (n = 578) waren 22 % 65 Jahre und älter und 6 % 75 Jahre und älter. Im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern (< 65 Jahre) erlitten mehr ältere Studienteilnehmer Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen der Studienmedikation (22 % versus 12 %) oder Unterbrechungen (39 % versus 27 %) führten. Zusätzlich traten bei älteren Patienten mehr schwerwiegende Nebenwirkungen auf im Vergleich zu jüngeren Patienten (41 % versus 22 %). Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Studienteilnehmern beobachtet.

In der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (n = 1 076) waren 265 Patienten (25 %) mindestens 65 Jahre und 62 Patienten (6 %) mindestens 75 Jahre alt. Der Anteil an Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, war in allen klinischen Studien bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar mit Patienten ab 65 Jahren. Patienten im Alter ab 65 Jahre hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, schwerwiegende Nebenwirkungen zu bekommen sowie Nebenwirkungen zu erleiden, die zu einem dauerhaften Absetzen des Arzneimittels, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung führen können, als Patienten unter 65 Jahren.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Dabrafenib und Trametinib wurden in einer mehrkohortigen, offenen Phase-II-

Studie bei Patienten mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen untersucht. Das bei diesen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil scheint mit dem integrierten Sicherheitsprofil der Kombination übereinzustimmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Dabrafenib. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender Überwachung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, BRAF-Serin-Threoninkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EC02

Wirkmechanismus

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

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (Tabelle 5).

Tabelle 5
Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen

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

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

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

Kombination mit Trametinib

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK).

Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungswegs, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibition dieses Signalübertragungswegs. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib *in vitro* eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert *in vivo* die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom

• Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Nicht vorbehandelte Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Trametinib-Dosis (2 mg einmal täglich) in Kombination mit Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation wurde in zwei Phase-III-Studien und einer unterstützenden Phase-II-Studie geprüft.

Studie MEK115306 (COMBI-d):

Die Studie MEK115306 war eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegen Dabrafenib und Placebo in der Erstlinientherapie von Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom der Haut mit der BRAF-V600E/K-Mutation. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) mit dem Gesamtüberleben (OS) als wesentlichen sekundären Endpunkt. Die Patienten wurden nach dem Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert (> der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) versus ≤ ULN) und der BRAF-Mutation (V600E versus V600K) stratifiziert.

Insgesamt wurden 423 Studienteilnehmer 1:1 randomisiert, entweder in der Kombinationstherapie-Arm (n = 211) oder in der Monotherapie-Arm mit Dabrafenib (n = 212). Die meisten Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung (> 99%) und männlich (53%), mit einem medianen Alter von 56 Jahren (28% waren 65 Jahre und älter). Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine Erkrankung im Stadium IVM1c (67%). Die meisten Studienteilnehmer hatten einen LDH-Wert ≤ ULN (65%), einen Allgemeinzustand (PS) von 0 (72%) nach *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) und eine viszerale Erkrankung (73%) vor Beginn der Behandlung. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine BRAF-V600E-Mutation (85%). Es wurden keine Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen.

Das mediane OS und die geschätzten 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres-, 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 6 auf Seite 11 dargestellt. In einer OS-Analyse nach 5 Jahren war das mediane OS im Kombinationstherapie-Arm ungefähr 7 Monate länger als unter Dabrafenib-Monotherapie (25,8 Monate bzw. 18,7 Monate) mit 5-Jahres-Überlebensraten von 32% unter Kombinationstherapie beziehungsweise 27% unter Dabrafenib-Monotherapie (Tabelle 6 und Abbildung 1 auf Seite 11). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben scheint sich zwischen 3 und 5 Jahren zu stabilisieren (siehe Abbildung 1 auf Seite 11). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 40% (95%-KI: 31,2; 48,4) im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 33% (95%-KI: 25,0; 41,0) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung einen normalen Laktat-Dehydrogenase-Wert hatten, und 16% (95%-KI: 8,4; 26,0) im Kombinationsthera-

Tabelle 6 Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie MEK115306 (COMBI-d)

	OS-Analyse (Stichtag: 12-Jan-2015)		OS-Analyse nach 5 Jahren (Stichtag: 10-Dez-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)
Zahl der Patienten				
Tod (Ereignis), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Schätzwerte für OS (Monate)				
Median (95 %-KI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-Wert	0,011		NA	
Schätzwert zum Gesamtüberleben, % (95 %-KI)				
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)		Dabrafenib + Placebo (n = 212)	
Nach 1 Jahr	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Nach 2 Jahren	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Nach 3 Jahren	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Nach 4 Jahren	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Nach 5 Jahren	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Nicht erreicht (not reached), NA = Nicht anwendbar (not applicable)				

pie-Arm beziehungsweise 14 % (95 %-KI: 6,8; 23,1) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten mit erhöhtem Lactat-Dehydrogenase-Wert vor Beginn der Behandlung.

Die Verbesserungen im Kombinationstherapie-Arm gegenüber dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm wurden für den primären Endpunkt PFS über einen Zeitraum von 5 Jahren aufrechterhalten. Verbesserungen wurden auch bezüglich der Gesamtansprechrate (ORR, *overall response rate*) und einer längeren Dauer des Ansprechens (DoR, *duration of response*) im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie beobachtet (Tabelle 7 auf Seite 12).

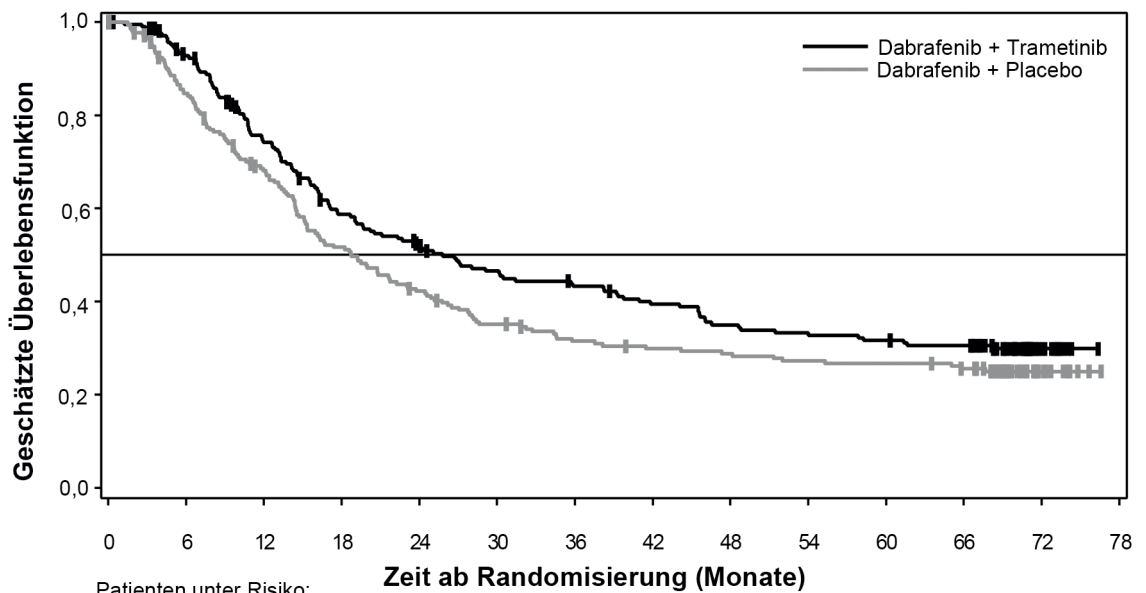
Studie MEK116513 (COMBI-v):

Die Studie MEK116513 war eine 2-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegen die Monotherapie mit Vemurafenib beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS) mit progressionsfreiem Überleben (PFS) als wesentlichen sekundären Endpunkt. Die Patienten wurden nach dem Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert (> der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) versus ≤ ULN) und der BRAF-Mutation (V600E versus V600K) stratifiziert.

Insgesamt wurden 704 Studienteilnehmer 1:1 randomisiert, entweder in den Kombinationstherapie-Arm oder in den Vemurafenib-Arm. Die meisten Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung (> 96 %) und männlich (55 %), mit einem medianen Alter von 55 Jahren (24 % waren ≥ 65 Jahre). Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine Erkrankung im Stadium IVM1c (61 % insgesamt). Die meisten Studienteilnehmer hatten einen LDH-Wert ≤ ULN (67 %), einen Allgemeinzustand (PS) von 0 nach ECOG (70 %) und eine viszerale Erkrankung (78 %) vor Beginn der Behandlung. Insgesamt hatten 54 % der Studienteilnehmer weniger als 3 Krankheitslokalisationen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer wies eine BRAF-V600E-Mutation (89 %) auf. Es wurden keine Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen.

Das mediane OS und die geschätzten 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres-, 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 8 auf Seite 12 dargestellt. In einer OS-Analyse nach 5 Jahren war das mediane OS im Kombinationstherapie-Arm ungefähr 8 Monate länger als das mediane OS unter Vemurafenib-Monotherapie (26,0 Monate bzw. 17,8 Monate) mit 5-Jahres-Überlebensraten von 36 % unter Kombinationstherapie beziehungsweise 23 % unter Vemurafenib-Monotherapie (Tabelle 8 auf Seite 13). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben scheint sich zwischen 3 und 5 Jahren zu stabilisieren (siehe Abbildung 2 auf Seite 13). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 46 % (95 %-KI: 38,8; 52,0) im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 28 % (95 %-KI: 22,5; 34,6) im Vemurafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung einen normalen Lactat-Dehydrogenase-Wert hatten, und 16 % (95 %-KI: 9,3; 23,3) im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 10 % (95 %-KI:

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben für die Studie MEK115306 (ITT-Population)



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Dabrafenib + Trametinib	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenib + Placebo	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

Tabelle 7 Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MEK115306 (COMBI-d)

Endpunkt	Primäranalyse (Stichtag: 26-Aug-2013)		Aktualisierte Analyse (Stichtag: 12-Jan-2015)		5-Jahres-Analyse (Stichtag: 10-Dez-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)
PFS^a						
Progression oder Tod, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
p-Wert	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95 %-KI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Differenz ORR (95 %-KI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
p-Wert	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (Monate)						
Median (95 %-KI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

^a Progressionsfreies Überleben (Progression free survival) (nach Einschätzung der Prüfärzte)
^b Gesamtansprechrate (Overall response rate) = Komplettrmission + Teilremission
^c Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
^d Zum Berichtszeitpunkt hielt das Ansprechen nach Einschätzung der Prüfärzte in der Mehrzahl der Fälle (≥ 59%) noch an
^e Berechnete Differenz in der Gesamtansprechrate, basierend auf den nicht gerundeten Ergebnissen der Gesamtansprechraten
^f Aktualisierte Analyse war nicht im Voraus geplant und p-Wert war nicht für multiple Testung adjustiert
 NR = Nicht erreicht (not reached)
 NA = Nicht anwendbar (not applicable)

Tabelle 8 Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie MEK116513 (COMBI-v)

	OS-Analyse (Stichtag: 13-Mär-2015)		OS-Analyse nach 5 Jahren (Stichtag: 08-Okt-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Zahl der Patienten				
Tod (Ereignis), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Schätzwerte für OS (Monate)				
Median (95 %-KI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Adjustierte Hazard Ratio (95 %-KI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-Wert	< 0,001		NA	
Schätzwert zum Gesamtüberleben, % (95 %-KI)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)	
Nach 1 Jahr	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Nach 2 Jahren	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Nach 3 Jahren	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Nach 4 Jahren	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Nach 5 Jahren	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Nicht erreicht (not reached), NA = Nicht anwendbar (not applicable)

5,1; 17,4) im Vemurafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten mit erhöhtem Lactat-Dehydrogenase-Wert vor Beginn der Behandlung.

Die Verbesserungen im Kombinationstherapie-Arm gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie wurden für den sekundären Endpunkt PFS über einen Zeitraum von 5 Jahren aufrechterhalten. Verbesserungen wurden auch bezüglich der ORR und einer längeren

DoR im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie beobachtet (Tabelle 9 auf Seite 13).

Patienten mit vorausgegangener BRAF-Inhibitor-Therapie

Es gibt wenige Daten für die Kombination Dabrafenib und Trametinib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorausgegangenen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.

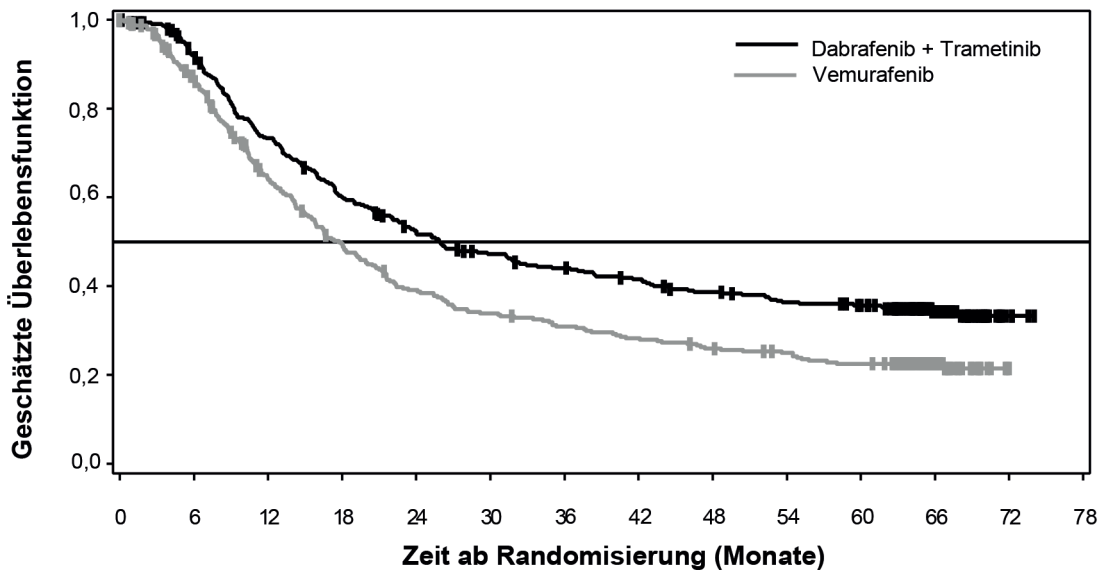
Teil B der Studie BRF113220 beinhaltete eine Kohorte von 26 Patienten, die unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progredient waren. Die Kombination aus 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich zeigte eine begrenzte klinische Aktivität bei Patienten, die unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progredient waren. Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfärzte betrug 15% (95 %-KI: 4,4; 34,9) und das mediane PFS 3,6 Monate (95 %-KI: 1,9; 5,2). Ähnliche Ergebnisse wurden im Teil C dieser Studie bei den 45 Patienten, die aus dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm in den Kombinationsarm mit 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich gewechselt waren, gesehen. Bei diesen Patienten wurde eine bestätigte Ansprechrate von 13% (95 %-KI: 5,0; 27,0) mit einem medianen PFS von 3,6 Monaten (95 %-KI: 2; 4) beobachtet.

Patienten mit Hirnmetastasen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF-V600-Mutation, das im Gehirn Metastasen gebildet hat, wurde in einer nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie (COMBI-MB-Studie) untersucht. Insgesamt wurden 125 Patienten in vier Kohorten aufgenommen:

- Kohorte A: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600E-Mutation und asymptomatischen Hirnmetastasen ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben für die Studie MEK116513



		Patienten unter Risiko:													
Dabrafenib + Trametinib	Vemurafenib	352	311	246	201	171	151	140	130	118	109	104	49	4	0
		352	287	201	154	120	104	94	86	78	72	65	30	1	0

Tabelle 9 Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MEK116513 (COMBI-v)

Endpunkt	Primäranalyse (Stichtag: 17-Apr-2014)		5-Jahres-Analyse (Stichtag: 08-Okt-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS^a				
Progression oder Tod, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
p-Wert	< 0,001		NA	
ORR^b				
% (95 %-KI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Differenz ORR (95 %-KI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
p-Wert	0,0005		NA	
DoR^c (Monate)				
Median (95 %-KI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

^a Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival) (nach Einschätzung der Prüfarzte)
^b Gesamtansprechrate (Overall Response Rate) = Komplettremission + Teilremission
^c Dauer des Ansprechens (Duration of response)
^d Zum Berichtszeitpunkt hielt das Ansprechen nach Einschätzung der Prüfarzte in der Mehrzahl der Fälle (59 % für Dabrafenib + Trametinib und 42 % für Vemurafenib) noch an
NR = Nicht erreicht (not reached)
NA = Nicht anwendbar (not applicable)

- Kohorte B: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600E-Mutation und asymptomatischen Hirnmetastasen mit vorheriger lokaler, auf das Gehirn gerichteter Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.
- Kohorte C: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600D/K/R-Mutation mit asymptomatischen Hirnmetastasen, mit oder ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.

- Kohorte D: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600D/E/K/R-Mutation mit symptomatischen Hirnmetastasen, mit oder ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 oder 2.

Der primäre Endpunkt der Studie war das intrakranielle Ansprechen in Kohorte A, definiert als der Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten intrakraniellen Ansprechen, das vom Prüfer anhand der modifizierten Response Evaluation Criteria in So-

lid Tumors (RECIST) Version 1.1 bewertet wurde. Intrakranielles Ansprechen, jeweils in den Kohorten B, C und D vom Prüfer beurteilt, waren sekundäre Endpunkte der Studie. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, der durch das breite 95 %-KI widergespiegelt wird, sollten die Ergebnisse in den Kohorten B, C und D mit Vorsicht interpretiert werden. Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 10 auf Seite 14 zusammengefasst.

• **Monotherapie mit Dabrafenib**

Die Wirksamkeit von Dabrafenib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, einschließlich Patienten mit BRAF-V600E- und/oder -V600K-Mutationen, wurde in 3 Studien (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] und BRF113710 [BREAK-2]) untersucht.

Insgesamt wurden in diesen klinischen Studien 402 Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation und 49 Patienten mit der BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit Melanom, bei denen andere BRAF-Mutationen als die V600E aktiviert sind, wurden von der konfirmatorischen klinischen Studie ausgeschlossen, und die Aktivität bezüglich Patienten mit der V600K-Mutation erscheint nach einarmigen Studien niedriger als gegen die V600E-Mutation.

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

• **Nicht vorherbehandelte Patienten (Ergebnisse der Phase-III-Studie [BREAK-3])**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib wurde in einer randomisierten, offenen klinischen Phase-III-Studie [BREAK 3] zum Vergleich von Dabrafenib mit Dacarbazin

(DTIC) bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem Stadium-III-) oder metastasiertem (Stadium-IV-) Melanom mit der BRAF-V600E-Mutation geprüft. Melanom-Patienten mit anderen BRAF-Mutationen als V600E waren ausgeschlossen.

Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin (DTIC) hinsichtlich PFS nach Einschätzung durch den Prüfarzt. Patienten im DTIC-Arm durften nach unabhängiger radiologischer Bestätigung der initialen Progression auf Dabrafenib wechseln. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Sechzig Prozent der Patienten waren männlich und 99,6% waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 52 Jahre, wobei 21% der Patienten 65 Jahre und älter waren, 98,4% hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, dabei hatten 97% der Patienten eine metastasierte Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Analyse mit den zum Stichtag 19. Dezember 2011 vorliegenden Daten wurde eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes PFS (HR = 0,30; 95%-KI 0,18; 0,51; p < 0,0001) erzielt. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Post-hoc-Analyse mit einer zusätzlichen Nachbeobachtung über 6 Monate sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Die Daten zum OS aus einer weiteren Post-hoc-Analyse, die auf den zum Stichtag 18. Dezember 2012 vorliegenden Daten beruht, sind in Abbildung 3 auf Seite 15 abgebildet.

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

Siehe Tabelle 12

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

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

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das intrakranielle Gesamtansprechen (Overall Intracranial Response Rate, OIRR) nach Einschätzung der Prüfarzte in der Population mit der V600E-Mutation. Das be-

Tabelle 10 Daten zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüfarzte aus der COMBI-MB-Studie

Gesamte behandelte Patientenpopulation				
Endpunkte/ Bewertung	Kohorte A n = 76	Kohorte B n = 16	Kohorte C n = 16	Kohorte D n = 17
Intrakranielle Ansprechrate, % (95 %-KI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Median, Monate (95 %-KI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Gesamt-Ansprechrate, % (95 %-KI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
Progressionsfreies Überleben, Median, Monate (95 %-KI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Gesamtüberleben, Median, Monate (95 %-KI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

KI = Konfidenzintervall, NR = Nicht erreicht

Tabelle 11 Wirksamkeit bei nicht vorbehandelten Patienten (BREAK-3 Studie, 25. Juni 2012)

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

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; DTIC: Dacarbazin; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht
a als bestätigte Komplet- oder Teilremissionen definiert

Tabelle 12 Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

Stichtag	Behandlung	Anzahl der Todesfälle (%)	Hazard Ratio (95 %-KI)
19. Dezember 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	Dabrafenib	21 (11 %)	
25. Juni 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	Dabrafenib	55 (29 %)	
18. Dezember 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	Dabrafenib	78 (42 %)	

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

stätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 13 auf Seite 15 dargestellt.

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

BRF113710 (BREAK-2) war eine multizentrische einarmige Studie, in der 92 Studien-

teilnehmer mit metastasiertem Melanom (Stadium IV) und bestätigter BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation eingeschlossen wurden.

Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfarzte bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation (n = 76) betrug 59% (95 %-KI: 48,2; 70,3) und die mediane DoR 5,2 Monate (95 %-KI: 3,9; nicht abschätzbar), ba-

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (BREAK-3) (18. Dezember 2012)

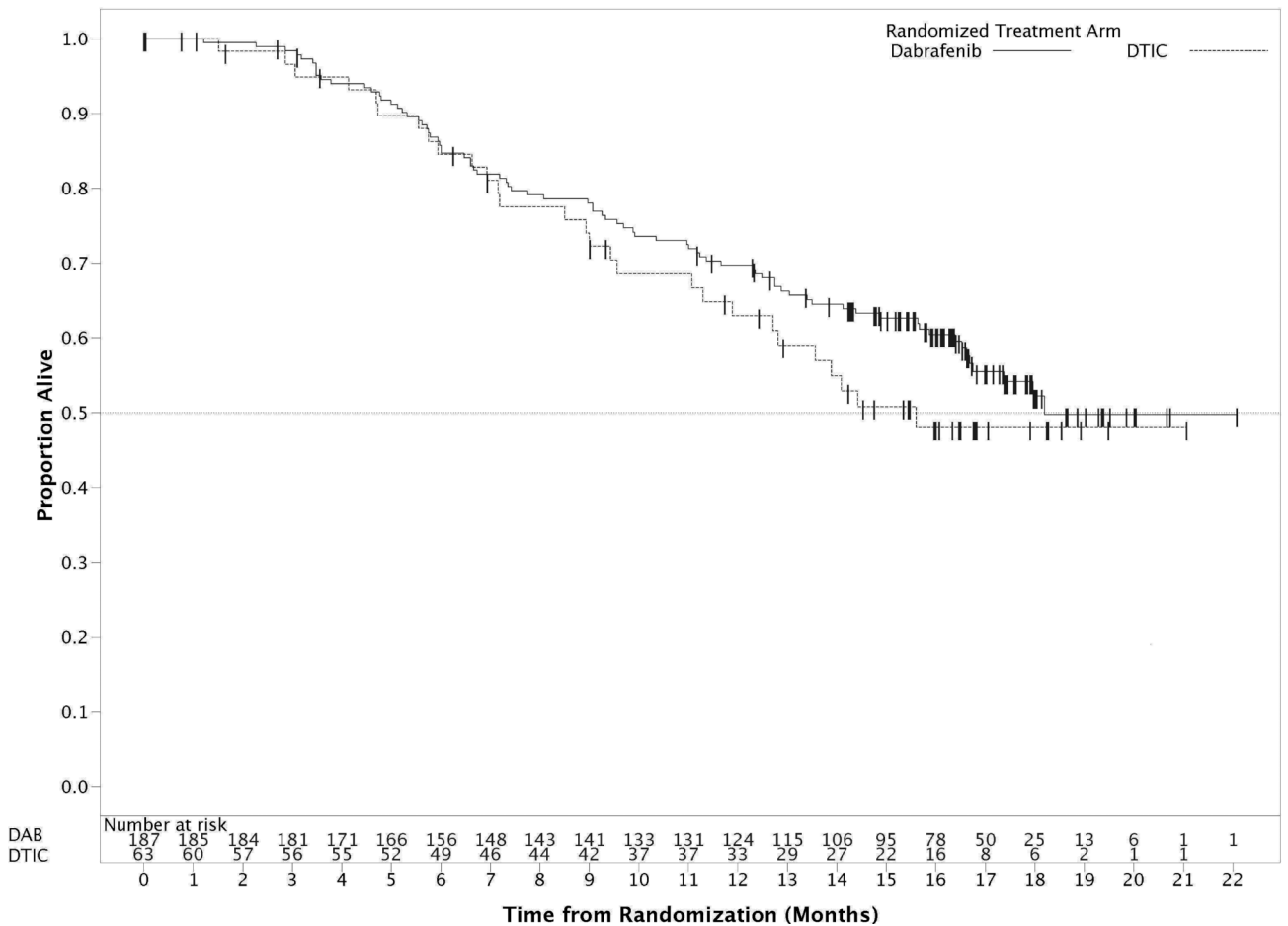


Tabelle 13 Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen (BREAK-MB-Studie)

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

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

^a Bestätigtes Ansprechen.

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

sierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten. Bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAf-V600K-Mutation (n = 16) betrug die Ansprechrate 13% (95 %-KI: 0,0; 28,7) mit einer medianen DoR von 5,3 Monaten (95 %-KI: 3,7; 6,8). Obwohl durch die geringe Patientenzahl begrenzt, scheint das mediane Gesamtüberleben konsistent zu den Daten bei Patienten mit der BRAf-V600E-Mutation zu sein.

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium III

BRF115532 (COMBI-AD)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Melanom der Haut im Stadium III (Stadien IIIA [Lymphknotenmetastase >1 mm], IIIB oder IIIC) mit einer BRAf-V600E/K-Mutation nach vollständiger Resektion untersucht.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 12 Monaten entweder die Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich) oder zwei Placebos. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine vollständige Resektion des Melanoms mit vollständiger Lymphadenektomie innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor Randomisierung. Es war keine vorherige systemische Krebsbehandlung, einschließlich Radiotherapie, zulässig.

Patienten mit früheren malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte durften in die Studie aufgenommen werden, wenn sie für mindestens 5 Jahre krankheitsfrei waren. Patienten, die sich mit Malignitäten mit bestätigten aktivierenden RAS-Mutationen vorstellten, durften nicht eingeschlossen werden. Die Patienten wurden stratifiziert nach BRAF-Mutationsstatus (V600E beziehungsweise V600K) und Stadium der Erkrankung vor dem chirurgischen Eingriff gemäß der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 7. Edition)-Klassifikation des Melanoms (nach Unterstadien des Stadiums III, unter Angabe verschiedener Levels der Lymphknotenbeteiligung sowie primäre Tumorgroße und Ulzeration). Der primäre Endpunkt war das rezidiv-freie Überleben (RFS, *relapse-free survival*) nach Einschätzung des Prüfarztes, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache. Eine radiologische Tumorbeurteilung wurde in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate durchgeführt, danach alle 6 Monate, bis das erste Rezidiv beobachtet wurde. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*; wesentlicher sekundärer Endpunkt), Rezidivfreiheit (FFR, *freedom from relapse*) und das fernmetastasen-freie Überleben (DMFS, *distant metastasis-free survival*).

Insgesamt wurden 870 Patienten randomisiert, entweder in den Kombinations-therapie-Arm (n = 438) oder den Placebo-Arm (n = 432). Die meisten Patienten waren kaukasischer Abstammung (99 %) und männlich (55 %), mit einem medianen Alter von 51 Jahren (18 % waren ≥ 65 Jahre). Die Studie schloss Patienten aller Unterstadien der Erkrankung des Stadiums III vor Resektion ein; bei 18 % dieser Patienten war die Lymphknotenbeteiligung nur mikroskopisch identifizierbar, und sie hatten keine primäre Tumorulzeration. Die Mehrheit der Patienten wies eine BRAF-V600E-Mutation (91 %) auf.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der Primäranalyse 2,83 Jahre im Kombinationsarm mit Dabrafenib und Trametinib und 2,75 Jahre im Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Primäranalyse bezüglich RFS werden in Tabelle 14 dargestellt. Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts RFS nach Beurteilung des Prüfarztes, mit einem medianen RFS von 16,6 Monaten im Placebo-Arm und einem noch nicht erreichten medianen RFS im Kombinations-therapie-Arm (HR: 0,47; 95 %-Konfidenzintervall: (0,39; 0,58); p = 1,53 × 10⁻¹⁴). Der beobachtete Vorteil bezüglich des RFS wurde konsistent über alle Subgruppen der Patienten hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht und ethnischer Gruppe, bewiesen. Die Ergebnisse waren auch über die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium und BRAF-V600-Mutationstyp hinweg konsistent.

Basierend auf aktualisierten Daten mit zusätzlichen 29 Monaten Nachbeobachtung im Vergleich zur Primäranalyse (minimale

Tabelle 14 RFS nach Beurteilung des Prüfarztes für die Studie BRF115532 (COMBI-AD Primäranalyse)

RFS-Parameter	Dabrafenib + Trametinib n = 438	Placebo n = 432
Zahl der Ereignisse, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Rezidiv	163 (37 %)	247 (57 %)
Rezidiv mit Fernmetastasen	103 (24 %)	133 (31 %)
Tod	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Median (Monate)	NE	16,6
(95 %-KI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard Ratio ^[1]		0,47
(95 %-KI)		(0,39; 0,58)
p-Wert ^[2]		1,53 × 10 ⁻¹⁴
1-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Die Hazard Ratio wird nach dem stratifizierten Pike-Modell ermittelt.

^[2] Der p-Wert wird nach dem zweiseitigen, stratifizierten *Log-Rank-Test* ermittelt (Stratifizierung nach Krankheitsstadium (IIIA bzw. IIIB bzw. IIIC) und BRAF-V600-Mutationstyp (V600E bzw. V600K))

NE = nicht einschätzbar (*not estimable*)

Nachbeobachtungszeit 59 Monate) wurde der RFS-Vorteil mit einer geschätzten HR von 0,51 (95 %-KI: 0,42; 0,61) beibehalten (Abbildung 4 auf Seite 17). Die 5-Jahres-RFS-Rate betrug 52 % (95 %-KI: 48; 58) im Kombinationsarm im Vergleich zu 36 % (95 %-KI: 32; 41) im Placebo-Arm.

Zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 8,3 Jahre im Kombinationsarm und 6,9 Jahre im Placebo-Arm. Der beobachtete Unterschied bezüglich des OS war mit 125 Ereignissen (29 %) im Kombinationsarm und 136 Ereignissen (31 %) im Placebo-Arm nicht statistisch signifikant (HR: 0,80; 95 %-KI: 0,62; 1,01). Die geschätzten 5-Jahres-OS-Raten betragen 79 % im Kombinationsarm und 70 % im Placebo-Arm, und die geschätzten 10-Jahres-OS-Raten betragen 66 % im Kombinationsarm und 63 % im Placebo-Arm.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Studie BRF113928

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde in einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit 3 Kohorten untersucht, bei der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR) unter Berücksichtigung der RECIST 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte beinhalten die Dauer des Ansprechens (DoR), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Sicherheit und Populationspharmakokinetik. ORR, DoR und PFS wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, *Independent Review Committee*) beurteilt.

Die Kohorten wurden sequentiell rekrutiert:

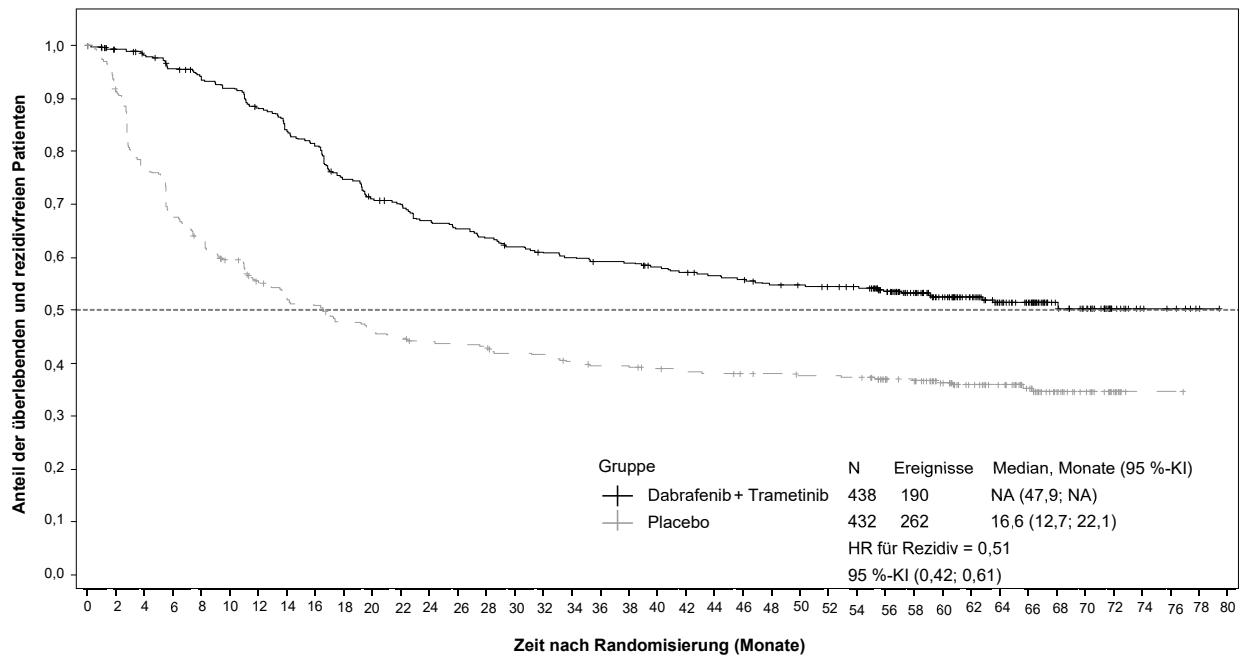
- Kohorte A: Monotherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich), 84 Patienten rekrutiert. 78 Patienten hatten zuvor eine systemische Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.

- Kohorte B: Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich), 59 Patienten rekrutiert. 57 Patienten hatten zuvor 1 bis 3 Linien einer systemischen Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten. 2 Patienten hatten keine vorherige systemische Behandlung erhalten und wurden in die Analyse der in Kohorte C rekrutierten Patienten eingeschlossen.
- Kohorte C: Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich), 34 Patienten. Alle Patienten erhielten die Studienmedikation als Erstlinien-Therapie für ihre metastasierte Erkrankung.

Unter den insgesamt 93 Patienten, die in den Kohorten B und C für die Kombinationstherapie rekrutiert wurden, waren die meisten Patienten Kaukasier (> 90 %) und zu einem ähnlichen Anteil weiblich beziehungsweise männlich (54 % beziehungsweise 46 %), mit einem medianen Alter von 64 Jahren in der zweiten oder späteren Therapielinie, und von 68 Jahren bei Patienten in der ersten Therapielinie. Die meisten (94 %) der für die mit Kombinationstherapie behandelten Kohorten rekrutierten Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. 26 Patienten (28 %) hatten niemals geraucht. Die Mehrheit der Patienten hatte eine nicht-plattenepitheliale Histologie. In der vorbehandelten Population hatten 38 Patienten (67 %) eine systemische Therapielinie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug der primäre Endpunkt, nämlich die durch die Prüfarzte bewertete ORR, in der Erstlinien-Population 61,1 % (95 %-KI, 43,5 %; 76,9 %) und in der vorbehandelten Population 66,7 % (95 %-KI, 52,9 %; 78,6 %). Damit wird statistische Signifikanz zur Ablehnung der Nullhypothese, dass die ORR für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in dieser Population mit NSCLC kleiner oder gleich 30 % beträgt, erreicht. Die Er-

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven zum RFS für die Studie BRF115532 (ITT-Population, aktualisierte Ergebnisse)



Patienten unter Risiko	
Dabrafenib Trametinib	438 413 405 391 381 372 354 335 324 298 281 275 262 256 249 242 236 233 229 228 221 217 213 210 204 202 199 195 176 156 133 109 92 80 45 38 17 8 6 2 0
Placebo	432 387 322 280 263 243 219 204 199 185 178 175 168 166 164 158 157 151 147 146 143 140 139 137 136 133 133 132 121 115 99 80 69 56 35 26 13 1 1 2 0

gebnisse der ORR nach Bewertung des IRC waren konsistent mit der Einschätzung der Prüfarzte. Die Wirksamkeit der Kombination mit Trametinib war im indirekten Vergleich mit der Dabrafenib-Monotherapie in Kohorte A überlegen. Die finale Auswertung zur Wirksamkeit, die 5 Jahre nachdem der letzte Studienteilnehmer die erste Dosis erhalten hatte durchgeführt wurde, ist in Tabelle 15 dargestellt.

QTc-Verlängerung

QTc-Verlängerungen im ungünstigsten Fall um mehr als 60 Millisekunden (ms) wurden bei 3% der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der integrierten Sicherheitspopulation). In der Phase-III-Studie MEK115306 trat bei keinem der mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten der ungünstigste Fall einer QTcB-Verlängerung auf > 500 ms auf; bei 1% (3/209) der Patienten war die QTcB-Strecke um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert verlängert. In der Phase-III-Studie MEK116513 hatten vier mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelte Patienten (1%) einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms. Zwei dieser Patienten hatten einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms, der gleichzeitig einen Anstieg um > 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert darstellte.

Der potenzielle Effekt von Dabrafenib auf eine QT-Verlängerung wurde in einer speziellen Mehrfachdosis-QT-Studie untersucht. Eine supratherapeutische Dosis von 300 mg Dabrafenib zweimal täglich wurde bei 32 Patienten mit Tumoren mit BRAF-V600-Mutation angewendet. Es wurde kein klinisch relevanter Effekt von Dabrafenib oder seinen Metaboliten auf das QTc-Intervall beobachtet.

Tabelle 15 Zusammenfassung der Wirksamkeit in den Kohorten mit Kombinationstherapie, basierend auf Beurteilung durch den Prüfarzt und unabhängiger radiologischer Beurteilung

Endpunkt	Analyse	Kombination Erstlinienbehandlung n = 36 ¹	Kombination Zweitlinienbehandlung Plus n = 57 ¹
Bestätigte Gesamtansprechrate n (%) (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Durch das IRC	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Mediane DoR Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Durch das IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medianes PFS Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Durch das IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medianes OS Monate (95 %-KI)	–	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Stichtag: 7. Januar 2021

Andere Studien – Untersuchung zum Pyrexie-Management

Studie CPDR001F2301 (COMBI-i) und Studie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus) Bei Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib behandelt werden, wird Pyrexie beobachtet. Die initialen Zulassungsstudien für die Kombinationstherapie beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom (COMBI-d und COMBI-v; insgesamt n = 559) und in der adjuvanten Melanombehandlung (COMBI-AD, n = 435) empfahlen im Falle einer Pyrexie (Fieber ≥ 38,5 °C) nur die Gabe von Dabrafenib zu unterbrechen. In zwei nachfolgenden Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom (COMBI-i-Kontrollarm, n = 264) und in der adjuvanten Melanombehandlung (COMBI-Aplus, n = 552) wurde die Unterbrechung beider Arzneimittel empfohlen, wenn die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38 °C (COMBI-Aplus) betrug oder bei den ersten Anzeichen einer Pyrexie

(COMBI-i; COMBI-Aplus für rezidivierende Pyrexie). In der COMBI-i und der COMBI-Aplus wurde eine geringere Inzidenz von Grad 3/4-Pyrexie, komplizierter Pyrexie, Hospitalisierung aufgrund von schwerwiegenden Pyrexie-bezogenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (adverse events of special interest [AESIs]), der Dauer von Pyrexie-bezogenen AESIs und dauerhaftem Absetzen beider Arzneimittel aufgrund von Pyrexie-bezogenen AESIs (letzteres nur bei der adjuvanten Therapie) im Vergleich zu COMBI-d, COMBI-v und COMBI-AD beobachtet. Die Studie COMBI-Aplus erreichte ihren primären Endpunkt mit einem Gesamtanteil von 8,0% (95 %-KI: 5,9; 10,6) für Grad 3/4-Pyrexie, Pyrexie-bedingte Hospitalisierung oder dauerhaften Behandlungsabbruch im Vergleich zu 20,0% (95 %-KI: 16,3; 24,1) in der historischen Kontrolle (COMBI-AD).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dabrafenib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von 2 Stunden nach einer Gabe. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Dabrafenib beträgt 95 % (90 %-KI: 81; 110). Die Dabrafenib-Exposition (C_{max} und AUC) steigt nach Einzelgabe von 12 bis 300 mg Dosis-proportional an, der Anstieg nach wiederholter zweimal täglicher Gabe ist allerdings geringer als Dosis-proportional. Eine Abnahme der Exposition wurde nach wiederholter Gabe beobachtet, wahrscheinlich durch Induktion der eigenen Metabolisierung. Die mittlere Akkumulation anhand des AUC-Verhältnisses am Tag 18/Tag 1 betrug 0,73. Nach Gabe von 150 mg zweimal täglich betragen die geometrischen Mittel von C_{max} , AUC_(0-t) und die Konzentration vor der nächsten Dosis (C_t) 1 478 ng/ml, 4 341 ng^h/ml bzw. 26 ng/ml.

Die Gabe von Dabrafenib mit dem Essen verringerte die Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC fielen um 51 % bzw. 31 % ab) und verzögerte die Resorption von Dabrafenib-Kapseln im Vergleich zur Nüchtern-Gabe.

Verteilung

Dabrafenib bindet an menschliche Plasmaproteine und wird zu 99,7 % gebunden. Das Verteilungsvolumen im „Steady State“ beträgt 46 l nach Gabe einer intravenösen Mikrodosis.

Biotransformation

Die Verstoffwechslung von Dabrafenib verläuft primär über CYP2C8 und CYP3A4 unter Bildung von Hydroxy-Dabrafenib, das weiter zum Carboxy-Dabrafenib über CYP3A4 oxidiert wird. Carboxy-Dabrafenib kann zum Desmethyl-Dabrafenib über einen nicht-enzymatischen Prozess decarboxyliert werden. Carboxy-Dabrafenib wird sowohl über die Galle als auch über den Urin ausgeschieden. Desmethyl-Dabrafenib kann auch im Darm gebildet und rückresorbiert werden. Desmethyl-Dabrafenib wird durch CYP3A4 zu oxidativen Metaboliten verstoffwechselt. Die terminale Halbwertszeit von Hydroxy-Dabrafenib entspricht der der Muttersubstanz mit einer Halbwertszeit von 10 h, während die Carboxy- und Desmethyl-Metaboliten längere Halbwertszeiten (21 bis 22 Stunden) vorweisen. Die mittleren AUC-Verhältnisse von Metaboliten zur Muttersubstanz nach wiederholter Gabe betragen 0,9, 11 und 0,7 für Hydroxy-, Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib. Basierend auf der Exposition, der relativen Wirkstärke und den pharmakokinetischen Eigenschaften tragen sowohl Hydroxy- als auch Desmethyl-Dabrafenib wahrscheinlich zur klinischen Aktivität von Dabrafenib

bei, dagegen entfaltet Carboxy-Dabrafenib wahrscheinlich keine signifikante Aktivität.

Arzneimittelwechselwirkungen

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat des humanen P-Glykoproteins (P-gp) und humanen BCRP *in vitro*. Diese Transportproteine haben jedoch nur minimalen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit und Elimination von Dabrafenib und das Risiko für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren ist gering. Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetabolite ist eine Inhibition von P-gp *in vitro* nachgewiesen worden.

Auswirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Obwohl Dabrafenib und seine Metabolite Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *In-vitro*-Inhibitoren der humanen Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und OAT3 sind, und Dabrafenib und sein Desmethyl-Metabolit *In-vitro*-Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen an diesen Transportern auf Basis der klinischen Exposition gegenüber Dabrafenib und seinen Metaboliten gering.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer einzelnen intravenösen Mikrodosis beträgt 2,6 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer oralen Einzeldosis beträgt 8 Stunden auf Grund einer resorptionsbegrenzenden Elimination nach oraler Gabe („Flip-Flop“-Pharmakokinetik). Die Plasma-Clearance nach intravenöser Gabe beträgt 12 l/h.

Nach einer oralen Dosis läuft der Haupteliminationsweg von Dabrafenib über die Metabolisierung via CYP3A4 und CYP2C8. Von Dabrafenib abstammendes Material wird vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden, wobei 71 % einer oralen Dosis im Stuhl wiedergefunden wurden; 23 % der Dosis wurde nur in Form von Metaboliten im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass leicht erhöhte Bilirubin- und/oder ASAT (GOT)-Werte (basierend auf der Klassifikation des nationalen Krebsinstituts der USA [National Cancer Institute, NCI]) die orale Clearance von Dabrafenib nicht signifikant beeinflussten. Ferner hatte eine leichte Leberfunktionsstörung, definiert anhand von Bilirubin und ASAT (GOT), keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der Dabrafenib-Metaboliten. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor. Da die hepatische Verstoffwechslung und die Sekretion über die Galle die Hauptwege der Elimination von Dabrafenib und seinen Metaboliten darstellen, sollte die Gabe von Dabrafenib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung keinen Einfluss auf die orale Clearance von Dabrafenib hat. Obwohl die Daten bei mäßiger Nierenfunktionsstörung begrenzt sind, so weisen sie doch auf keine klinisch relevante Auswirkung hin. Es liegen keine Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib. Ein Alter über 75 Jahre war ein signifikanter prädiktiver Faktor für Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib-Plasmakonzentrationen mit einer um 40 % höheren Exposition bei Personen im Alter von ≥ 75 Jahren im Verhältnis zu Personen im Alter von unter 75 Jahren.

Körpergewicht und Geschlecht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde ein Einfluss des Körpergewichts und des Geschlechts auf die orale Clearance von Dabrafenib gefunden; das Körpergewicht beeinflusste auch das Verteilungsvolumen und die Verteilungsclearance nach oraler Gabe. Diese pharmakokinetischen Unterschiede werden als nicht klinisch relevant eingestuft.

Ethnische Gruppen

Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Patienten asiatischer und kaukasischer Abstammung. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss anderer Ethnien auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib einschätzen zu können.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Dabrafenib-Expositionen lagen bei jugendlichen Patienten bei einer gewichtsangepassten Dosierung im Bereich derjenigen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Dabrafenib nicht durchgeführt. Dabrafenib war weder mutagen noch klastogen in Testsystemen *in vitro* in Bakterien und Säugerzellkulturen und *in vivo* an einem Mikrokern-Test an Nagern.

In kombinierten Studien zur weiblichen Fertilität, zur frühen embryonalen Entwicklung und zur embryo-fötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Entwicklung wie Embryoletalität und Ventrikelseptum-Defekte sowie eine Abweichung der Form des Thymus wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach ≥ 20 mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Humanexposition auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelett-

entwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

Es wurden keine Studien zur männlichen Fertilität mit Dabrafenib durchgeführt. Allerdings wurde in Studien mit wiederholter Gabe eine Degeneration/Depletion des Hodens bei Ratten und Hunden (ab dem 0,2-Fachen der klinischen Humanexposition auf Basis der AUC) gesehen. Veränderungen am Hoden waren bei Ratten und Hunden auch nach einer 4-wöchigen Erholungsperiode immer noch vorhanden (siehe Abschnitt 4.6).

Kardiovaskuläre Effekte, wie Degeneration/Nekrose der Koronararterien und/oder Hämorrhagien, Hypertrophie/Hämorrhagie der kardialen atrioventrikulären Klappen und atriale fibrovaskuläre Proliferation wurden bei Hunden (ab dem 2-Fachen der klinischen Humanexposition auf Basis der AUC) gesehen. Bei Mäusen wurden fokale arterielle/perivaskuläre Entzündungen in verschiedenen Geweben und bei Ratten eine erhöhte Inzidenz an hepatischer arterieller Degeneration und spontane Degeneration der Kardiomyozyten mit Entzündung (spontane Kardiomyopathie) beobachtet (für Ratten ab dem 0,5-Fachen und für Mäuse ab dem 0,6-Fachen der klinischen Humanexposition). Hepatische Wirkungen, einschließlich hepatozellulärer Nekrose und Entzündung, wurden bei Mäusen beobachtet (ab dem 0,6-Fachen der klinischen Humanexposition). Eine bronchoalveoläre Entzündung der Lungen wurde bei einigen Hunden ab 20 mg/kg/Tag (ab dem ≥ 9 -Fachen der klinischen Humanexposition auf Basis der AUC) beobachtet, die mit einer flachen und/oder schwerfälligen Atmung assoziiert war.

Reversible hämatologische Effekte wurden bei Hunden und Ratten nach Gabe von Dabrafenib beobachtet. In Studien bis zu 13 Wochen wurden verringerte Retikulozyten- und Erythrozytenzahlen bei Hunden und Ratten beobachtet (ab dem ≥ 10 -Fachen bzw. dem 1,4-Fachen der klinischen Humanexposition).

In Studien an juvenilen Ratten wurden Effekte auf das Wachstum (verkürzte Röhrenknochen), Nierentoxizitäten (tubuläre Ablagerungen, erhöhte Inzidenz von kortikalen Zysten und tubulärer Basophilie sowie reversible Anstiege der Harnstoff- und/oder Kreatinin-Konzentrationen) und Toxizitäten am Hoden (Degeneration und tubuläre Dilatation) beobachtet (ab dem $\geq 0,2$ -Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC).

Dabrafenib war phototoxisch *in vitro* in einem „Neutral-Red-Uptake“ (NRU)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten und *in vivo* bei Dosierungen ab 100 mg/kg (ab dem > 44 -Fachen der klinischen Humanexposition auf Basis der C_{max}) in einer oralen Studie zur Phototoxizität bei Nacktmäusen.

Kombination mit Trametinib

In einer Studie an Hunden, in der Trametinib und Dabrafenib als Kombination über 4 Wochen gegeben wurden, wurden Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität und einer verringerten lymphatischen Thymus-Zellstruktur bei niedrigerer Exposition beobachtet als bei Hunden nach alleiniger

Gabe von Trametinib. Ansonsten wurde ein ähnliches Toxizitätsprofil als in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Hyppromellose (E464)

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Schellack
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake weiße Flasche aus Hochdruck-Polyethylen (HDPE) mit einem Polypropylen-Schraubdeckel und Silicagel-Trockenmittel.

Jede Flasche enthält entweder 28 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

EU/1/13/865/001
EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

EU/1/13/865/003
EU/1/13/865/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

