

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

25. Januar 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet)

veröffentlicht am 4. Januar 2016

Vorgangsnummer 2015-10-01-D-182

IQWiG Bericht Nr. 353

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib (Tafinlar®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Dabrafenib (Tafinlar®) ist die zweite frühe Nutzenbewertung dieses zielgerichteten BRAF-Inhibitors bei Patienten mit BRAF-V600E-positivem, fortgeschrittenem Melanom, jetzt zum Zusatznutzen der Kombination mit dem zielgerichteten MEK-Inhibitor Trametinib. Der G-BA hat Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens,

Geschäftsführender Vorsitzender **Vorsitzender** **Mitglied im Vorstand** **Mitglied im Vorstand**
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

der IQWiG-Bericht sieht den Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bei Frauen und auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Männern. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab.
- Erfreulicherweise liegen Daten von zwei randomisierten Studien zum Vergleich der Kombinations- gegenüber einer Monotherapie vor.
- Die Kombination Dabrafenib + Trametinib führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate im Vergleich mit Vemurafenib- oder Dabrafenib-Monotherapie.
- Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Monotherapie, insbesondere das Auftreten von kutanen Sekundärneoplasien, werden durch die Kombinationstherapie weitgehend verhindert.

Der Zusatznutzen der Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib liegt in einer klinisch relevanten Verzögerung der Resistenzentwicklung gegenüber BRAF-Inhibitoren. Verhindert wird die Resistenzentwicklung nicht. Der statistisch signifikante, geschlechtsspezifische Unterschied zugunsten der Frauen in der Studie COMBI-v ist ungeklärt. Mögliche Ursache ist eine Imbalance in der Randomisierung.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 wurden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor [2]

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ, in der fortgeschrittenen und metastasierten Behandlungsanspruch palliativ. Vor der Einführung der neuen Medikamente lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen zusätzlich folgende Arzneimittel zur Verfügung:

- BRAF Inhibitor bei BRAF V600 Mutation
 - o Vemurafenib
 - o Dabrafenib
- MEK Inhibitor bei BRAF V600 Mutation
 - o Trametinib in Kombination mit Dabrafenib
 - o Cobemitinib in Kombination mit Vemurafenib
- Immunologischer Checkpoint-Modulator
 - o Ipilimumab
 - o Nivolumab
 - o Pembrolizumab

3. Stand des Wissens

Bei 45-50% der Patienten mit metastasiertem Melanom ist eine *BRAF* V600-Mutation mit Aktivierung des MAPK-Signalübertragungswegs nachweisbar. Die orale Therapie mit einem der zielgerichteten BRAF-Inhibitoren Dabrafenib oder Vemurafenib führt bei etwa 50% der Patienten zu einer Remission,

gefolgt von einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Chemotherapie mit Dacarbazin. Belastend sind kutane Nebenwirkungen, vor allem Sekundärneoplasien. Als Ursache wurde die paradoxe Aktivierung von MAPK in vorgeschädigten Hautzellen mit Nachweis von *RAS* Mutationen bei *BRAF* Wildtyp identifiziert.

Begrenzend für die Wirksamkeit von BRAF-Inhibitoren ist die Entwicklung von Resistenzen, im Median nach 6-7 Monaten. Durch zusätzliche, selektive Inhibition der Kinasen MEK1 und MEK2 können die Blockade des Signalübertragungswegs und der Behandlungseffekt verstärkt werden.

Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Chapman, [3]	Erstlinie, <i>BRAF</i> mutiert	Dacarbazin	Vemurafenib	675	5 vs 48 ⁸ p < 0,001	1,6 vs 5,3 0,26 ⁶ p < 0,001	0,37 p < 0,001
Hauschild, 2012 [4],	Erstlinie, <i>BRAF</i> mutiert	Dacarbazin	Dabrafenib	250	6 vs 50	2,7 vs 5,1 0,30 p < 0,0001	18,2 vs 15,6 0,76 n. s. ⁷
Flaherty, [5]	Erstlinie, <i>BRAF</i> mutiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22 p = 0,01	1,5 vs 4,8 0,45 p < 0,001	0,54 p = 0,01
Flaherty, [6]	Erstlinie <i>BRAF</i> mutiert	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	172	54 vs 76 p = 0,03	5,8 vs 9,4 0,39 p < 0,001	20,2 vs 23,8 n. s.
Larkin, 2014 [7]	Erstlinie <i>BRAF</i> mutiert	Vemurafenib	Vemurafenib + Cometinib	495	45 vs 68 p < 0,001	6,2 vs 9,9 0,51 p < 0,001	17,4 vs 22,3 0,70 p = 0,005
Long, [8] COMBI-d	Erstlinie <i>BRAF</i> mutiert	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	423	53 vs 69 p = 0,0014	8,8 vs 11,0 0,67 p = 0,0004	18,7 vs 25,1 0,71 p = 0,011
Robert, [9] COMBI-v	Erstlinie <i>BRAF</i> mutiert	Vemurafenib	Dabrafenib + Trametinib	704	51 vs 64 p = 0,0006	7,3 vs 11,4 0,56 p < 0,001	18,0 vs 25,6 0,66 p < 0,001

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio;

⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Vemurafenib festgelegt. Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. Auch diese Immunmodulatoren können in der Erstlinientherapie von Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eingesetzt werden.

4. 2. Studien

Mit den Studien COMBI-d und COMBI-v liegen zwei multizentrische, randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studien vor, in denen Patienten in einem Arm mit Dabrafenib + Trametinib, im Kontrollarm mit Dabrafenib (COMBI-d) bzw. Vemurafenib (COMBI-v) behandelt wurden. Primärer Endpunkt von COMBI-d war progressionsfreies Überleben, primärer Endpunkt von COMBI-v war das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8, 9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war primärer Endpunkt der Studie COMBI-v. In den beiden Studien führte die Kombination zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 6,4 – 7,6 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit in der Studie COMBI-v kann etwas unterschätzt werden, da Switching (Crossover) nach der Interim-Analyse erlaubt war und von 8% der Patienten im Vemurafenib-Arm in Anspruch genommen wurde. In COMBI-d war Switching nicht vorgesehen.

Switching (Crossover) erklärt auch die Diskrepanz zwischen der Phase-III-Studie und der vorhergehenden Phase-I/II-Studie [6]. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit, allerdings wechselten 83% der Patienten bei Progress vom Mono- in den Kombinationstherapiearm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von COMBI-d. Die progressionsfreie Überlebenszeit war in COMBI-d und COMBI-v statistisch signifikant um 2,2 – 4,1 Monate verlängert, in der Vorstudie um 3,6 Monate.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten von Dabrafenib + Trametinib liegen in den drei randomisierten Studien zwischen 64 und 76%, signifikant höher als unter der jeweiligen Monotherapie mit 51 – 54%, siehe Tabelle 1.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC-QLQ C30, EQ-5D VAS und FACT-M erhoben. Bei Auswertung von EORTC-QLQ C30 ergeben sich in COMBI-v signifikante Unterschiede zugunsten der Kombination Dabrafenib+Trametinib bei den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib. Auch bei Auswertung von FACT-M zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität mit einem Hazard Ratio von 0,67.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkung, die in COMBI-v unter Dabrafenib+Trametinib häufiger als im Dabrafenib-Arm auftraten, war Fieber mit 53% vs 21%, davon im CTCAE-Grad 3/4 4% vs 1%. Seltener traten Hautausschlag, Fotosensibilisierung, Hand-Fuß-Syndrom, Plattenepithelkarzinome der Haut, Keratoakanthome und Hyperkeratosen auf.

Auch in COMBI-d trat Fieber im CTCAE-Grad 3/4 mit 7% unter Dabrafenib+Trametinib häufiger als im Dabrafenib-Arm mit 2%. Seltener traten Plattenepithelkarzinome der Haut, Hyperkeratosen, Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und umfangreich. Er identifiziert auch den schon in der Erstpublikation erkennbaren Therapieunterschied zwischen Männern und Frauen in der Studie COMBI-v. Der Unterschied ist deutlich und wird auch in einer monozentrischen, multivariaten Analyse zusammen mit dem LDH-Wert als unabhängiger Parameter identifiziert [10].

Die Ursache ist unklar. Auffällig ist, dass die Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Studienarmen in COMBI-v unterschiedlich war. Nur 51% der Patienten im Vemurafenib-Arm waren männlich, gegenüber 59% im Kombinationsarm.

In COMBI-d findet sich dieser Unterschied nicht, auch nicht in den anderen bisher publizierten Studien zum Einsatz der BRAF-Inhibitoren allein oder in Kombination.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

In zwei randomisierten Studien von hoher Qualität führt die Kombination BRAF-Inhibitor + Trametinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden verbessert. Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren, insbesondere die Entstehung von Sekundärneoplasien, werden durch die Kombination vermieden. Die Kombination verlängert die Zeit bis zur Entstehung einer Therapieresistenz, verhindert sie aber nicht.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Hilgendorf I, Borchmann P, Heußner P, et al.: Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status Januar 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya>
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782)

4. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet Oncol 380:358-365, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70431-X)
5. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 364: 2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421)
6. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with V600 mutations. N Engl J Med 367:1694-1703, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1210093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093)
7. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 371:1867-1876, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408868](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868)
8. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 386:444-451, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4)
9. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372:30-39, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690)
10. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M et al.: Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. Cancer 121:3826-3835, 2015. DOI: [10.1002/cncr.29586](https://doi.org/10.1002/cncr.29586)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand