

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

23. Januar 2014

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dabrafenib

veröffentlicht am 2. Januar 2014

Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076

IQWiG Bericht Nr. 203

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib (Tafinlar®)
 4. 1. Patienten und Behandlung – Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Qualität der Studie
 4. 4. Patientenrelevante Endpunkte
 4. 5. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 5. 1. Crossover
 4. 5. 2. Postprogressionstherapie
 4. 6. Progressionsfreies Überleben
 4. 7. Symptomatik
 4. 8. Lebensqualität
 4. 9. Nebenwirkungen
 4. 10. Patientenzahl und Therapiedauer
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Dabrafenib (Tafinlar®) wird durchgeführt für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer *BRAF*^{V600} Mutation.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der ausführliche IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen gibt. Unsere Anmerkungen sind:

- Dabrafenib ist das zweite, hochwirksame Präparat bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer *BRAF*^{V600} Mutation.
- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung. Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation bei diesen Patienten wider.
- Dabrafenib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien und des symptomatischen progressionsfreien Überlebens. Die Remissionsrate ist hoch.
- Die Daten zur Überlebenszeit sind wegen frühen Crossovers und fehlender Dokumentation der Postprogressionstherapie nur eingeschränkt bewertbar.
- Bei Parametern des Patient-Reported Outcome fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und dem Vergleichsarm.
- Substanzklassenspezifische, vor allem kutane Nebenwirkungen sind häufig, aber beherrschbar und reversibel. Schwere Nebenwirkungen sind selten.

Im indirekten Vergleich ist die Wirkung von Dabrafenib derjenigen von Vemurafenib vergleichbar.

2. Einleitung

Die Inzidenz des Melanoms steigt weiter. Für 2014 werden in Deutschland 9.600 neuerkrankte Frauen und 10.100 neuerkrankte Männer erwartet. In der Krebsinzidenz steht das Melanom damit inzwischen bei beiden Geschlechtern an 5. Stelle [1], bei jungen Frauen zwischen 20 und 30 Jahren sogar an erster Stelle [2].

3. Stand des Wissens

In der systemischen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hatte es bis 2011 keine großen Fortschritte gegeben, Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin [3]. Seit 2011 sind von der EMA neu zugelassen:

- Vemurafenib (Zelboraf®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit *BRAF*^{V600} Mutation (Erstlinientherapie)
- Dabrafenib (Tafinlar®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit *BRAF*^{V600} Mutation (Erstlinientherapie)
- Ipilimumab (Yervoy®) für die Immuntherapie beim fortgeschrittenen Melanom

Als weiteres Medikament für die Erstlinientherapie von Patienten mit $BRAF^{V600}$ Mutation hat die FDA im Mai 2013 auch den oralen MEK Inhibitor Trametinib (Mekinist®) zugelassen.

Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Robert, 2011 [4]	Erstlinie	Dacarbazin	Dacarbazin+ Ipilimumab	502	10,3 vs 15,2 n. s.	0,76 p < 0,006	9,1 vs 11,2 p < 0,001
Chapman, 2011 [5]	Erstlinie, BRAF 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 [6] 2013 [7]	Erstlinie, BRAF 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, [8]	Erstlinie, BRAF mutiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22 ⁸ p = 0,01	1,5 vs 4,8 0,45 p < 0,001	0,54 ¹⁰ p = 0,01
Flaherty, [9]	Erstlinie BRAF mutiert	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	172	54 vs 76 ⁸ p = 0,03	5,8 vs 9,4 0,39 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 Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁷n. s. – nicht signifikant;

Da Ergebnisse vergleichender Studien bisher nicht vorliegen, basieren die aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vor allem auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. Bei Patienten mit $BRAF^{V600}$ Mutation kann eine Sequenztherapie mit Einsatz von gezielter und von immunologisch basierter Therapie durchgeführt werden. Die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitor steigert die Remissionsraten auf >75% [9]

Die Daten zu Dabrafenib haben dazu geführt, dass dieser Inhibitor im August 2013 von der EMA als Medikament für Europa zugelassen wurde.

4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib

4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Die BREAK-3 Studie wurde in Europa, Australien, Neuseeland und den USA durchgeführt. Aus Deutschland waren 15 Studienzentren beteiligt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Dabrafenib zu behandelnden Patienten. Crossover war bei Progress vorgesehen.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung und entspricht dem Design der Zulassungsstudie.

Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle, klinische Entscheidungssituation bei diesen Patienten wider. Bei Patienten mit BRAF-Mutation kann heute zwischen den beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib gewählt werden. Für alle Patienten steht neben der Chemotherapie die immunologisch basierte Therapie mit Ipilimumab zur Verfügung.

4. 3. Qualität der Studie

Die Frühe Nutzenbewertung von Dabrafenib beruht auf einer singulären Studie. Diese ist randomisiert und multizentrisch. Die Randomisierung erfolgte 3:1 zugunsten des Verum-Arms. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis einer statistisch signifikanten Reduktion von 67% (HR 0,33) für das Risiko von Progress oder Tod.

Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.

4. 4. Patienten-relevante Endpunkte

Die Patienten-relevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Patienten-relevante Endpunkte

Relevante Endpunkte	untersucht	Hazard Ratio	p Wert
Überleben	X		n. s.
Progressionsfreies Überleben	X	0,30	< 0,0001
Symptomatik	(X) als symptomatisches PFS	(0,30)	(< 0,0001)
Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4)	X		n. s.
Lebensqualität	X		n. s.

4. 5. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der BREAK-3 Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen dem Dabrafenib- und dem Kontroll-Arm, was aber wesentlich durch das Studiendesign bedingt ist, siehe [Kapitel 4.5.1](#).

4. 5. 1. Crossover

Im Design dieser Studie war frühes Crossover vorgesehen. Bei der ersten Auswertung lag der Anteil der Crossover-Patienten vom Dacarbazin- in den Dabrafenib-Arm bei 44%, zum Zeitpunkt der letzten vorliegenden Auswertung bei 59%.

Crossover ist ein Instrument im Design klinischer Studien [10]. Das Modell sieht vor, dass Patienten bei Krankheitsprogress oder –rezidiv unter definierten Bedingungen nach dem jeweils anderen Arm behandelt werden können. Hintergrund des Crossover-Designs sind ethische Überlegungen. Bei der Testung von in Phase II-Studien sehr wirksamen neuen Konzepten ist es bedenklich, Patienten in einer Erkrankungssituation ohne andere wirksame Behandlungsoptionen die neue Therapieform bzw. das neue Arzneimittel vorzuenthalten. Patienten nehmen nicht primär aus altruistischen Gründen an einer Studie teil. Sie hoffen auf das neue Medikament und darauf, nicht im Placebo-Arm zu landen. Viele Ärzte und Patienten in Deutschland würden der Teilnahme an Studien ohne Crossover Design nicht zustimmen. Diesem Vorgehen haben auch durchgängig die jeweils zuständigen Ethikkommissionen zugestimmt.

Inwieweit Crossover den Endpunkt beeinflusst, hängt von der Zahl der Crossover-Patienten und von der Stärke des Effektes ab. Durch diese Variablen ist keine Grenze festlegbar, oberhalb derer der Parameter Überleben als Endpunkt nicht beurteilbar ist.

Verschiedene Rechenmodelle versuchen, den Crossover-Effekt mathematisch zu korrigieren. Die relativ höchste Akzeptanz haben die Rank Preserving Structural Failure Time Modelle (RPSFTM), die Methode der Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW) und die Iterative Parameter Estimation (IPE). Auch diese und andere mathematische Modelle können zu Verzerrungen führen. Sie geben in der Richtung ähnliche, aber nicht identische Ergebnisse, u. a. in Abhängigkeit von der Zahl der Studienpatienten und des Ausmaßes des Crossover. Ein validierter Standard zur statistischen Korrektur für selektives Crossover in unterschiedlichen Studienbedingungen ist bisher nicht etabliert.

4. 5. 2. Postprogressionstherapie

Einen weiteren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hat die Postprogressionstherapie mit Substanzen, die die Überlebenszeit der Patienten verlängern können. Eine Dokumentation über die Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.

4. 6. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde statistisch hoch signifikant (HR 0,30) und klinisch relevant um 2,4 Monate (2,7 Monate vs 5,1 Monate) verlängert. In der Untersucher-unabhängigen Auswertung war der Unterschied mit 3,8 Monaten (2,9 Monate vs 6,7 Monate) noch deutlicher. Dieser positive Einfluss auf den Krankheitsverlauf spiegelt sich auch in den Remissionsraten wider (6% vs 50%).

4. 7. Symptomatik

Der Einfluss von Dabrafenib auf spezifische, bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom häufiger auftretende und belastende Symptome wurde in der Zulassungsstudie nicht separat abgefragt. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers findet sich aber eine Analyse der Zeit bis zum symptomatischen progressionsfreien Überleben. Hier werden dieselben Ergebnisse wie beim PFÜ ([Kapitel 4.6.](#)) berichtet.

4. 8. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mittels des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogen erhoben. Analysierbare Daten lagen bei 96% der Patienten zu Studienbeginn, bei 80% der Patienten nach 6 Wochen und bei 62% der Patienten nach 12 Wochen vor. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen traten nicht auf. Einzige Ausnahme war die emotionale Funktionalität, mit einem signifikanten Vorteil zugunsten von Dabrafenib an zwei Erhebungszeitpunkten.

4. 9. Nebenwirkungen

Dabrafenib hat ein Nebenwirkungsprofil, das charakteristisch für diese Substanzklasse ist. Dazu gehört das vermehrte Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut, von Keratoakanthomen, von Hyperkeratose, häufig palmoplantar. Die Pathogenese der unter der Therapie mit BRAF Inhibitoren vermehrt auftretenden Plattenepithelkarzinome der Haut ist inzwischen deutlicher geworden [11]. Die Mehrzahl dieser Tumore enthält *RAS*-, vor allem *HRAS*-Mutationen. Ihr Wachstum wird durch eine paradoxe Aktivierung des MAPK Signalwegs induziert. Klinisch relevant ist, dass die sorgfältige Beobachtung der Patienten eine frühzeitige Erkennung der Hauttumoren ermöglicht und ihre chirurgische Entfernung kurativ ist.

Weitere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten jeweils bei weniger als 5% der mit Dabrafenib behandelten Patienten in der Zulassungsstudie auf. Die bei 12% der Patienten im Dacarbazin-Arm auftretende Neutropenie CTCAE Grad 3/4 wurde unter Dabrafenib nicht beobachtet.

4. 10. Patientenzahl und Therapiedauer

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Die mittlere Behandlungsdauer in der Zulassungsstudie lag für Dabrafenib bei 6,9 Monaten.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Dabrafenib ist das zweite, hochwirksame Präparat bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer *BRAF*^{V600} Mutation. Es führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien und des symptomatischen progressionsfreien Überlebens. Trotz der durch den Crossover vom Dacarbazin- in den Dabrafenib-Arm bedingten, nicht signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens ist die Wirkung von Dabrafenib im indirekten Vergleich mit der von

Vemurafenib absolut vergleichbar. Kutane Nebenwirkungen sind häufig, aber beherrschbar und reversibel. Schwere Nebenwirkungen sind selten.

6. Literatur (Vervollständigung nach Erstellung der Konsensversion)

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. Borchmann P, Heußner P, Hilgendorf I et al.: Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya>
3. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1104621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621)
5. 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)
6. 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)
7. Hauschild A, Grob AA, Demidov LV et al.: Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-mutated melanoma. ASCO 2012, Abstract LBA 8500. http://abstract.asco.org/AbstView_114_96291.html
8. 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)
9. 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)
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf
11. Su F, Viros A, Milagre C et al.: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med 366:207-215, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105358](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105358)

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

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär