

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

23. Januar 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib, in Kombination mit Trametinib
(Melanom: neues Anwendungsgebiet, adjuvante Therapie)**

**veröffentlicht am 2. Januar 2019
Vorgangsnummer 2018-10-01-D-383
IQWiG Bericht Nr. 696**

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. Rezidivfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Dabrafenib (Tafinlar®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms ist das zweite Verfahren in dieser Therapieindikation. Es wird zeitgleich mit dem Verfahren zu Trametinib durchgeführt. Dabrafenib ist in Kombination mit Trametinib zugelassen zur adjuvanten Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	beobachtendes Abwarten	erheblich	hoch	beträchtlich	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Als zweckmäßige Vergleichstherapie im Stadium III wird in deutschen Leitlinien das Angebot einer adjuvanten Therapie mit Interferon alpha empfohlen, in der Praxis aufgrund der Nebenwirkungen aber oft nicht umgesetzt. Dann ist beobachtendes Verhalten eine angemessene ZVT.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie COMBI-AD zum Vergleich von Dabrafenib/Trametinib versus Placebo bei 870 Patienten.
- Dabrafenib + Trametinib führt gegenüber Placebo zur Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,47), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57) und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Der Effekt von Dabrafenib + Trametinib auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch späteren Einsatz von BRAF-Inhibitoren im Rezidiv möglicherweise unterschätzt.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter Dabrafenib + Trametinib lag bei 41% gegenüber 14% im Placebo. 26% der Patienten im Dabrafenib/Trametinib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.
- Eine umfassende Erhebung von Daten zur Lebensqualität wurde in COMBI-AD nicht durchgeführt.
- Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Dabrafenib + Trametinib den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Die Kombination Dabrafenib + Trametinib ist ein neuer Standard in der adjuvanten Therapie von Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom im Stadium III.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Im Jahr 2013 wurden mehr als 21.000 Patienten mit einem Melanom diagnostiziert [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 60, für Männer bei 64 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor

Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.

3. Stand des Wissens

Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA bei 70-75%, und im Stadium IIIB bei 40-45% [2]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet.

Im Mittelpunkt der adjuvanten Therapie der letzten 2 Jahrzehnte standen Studien zur Immuntherapie mit Interferon alpha. Dabei führte die adjuvante Therapie mit Interferon alpha in einer Metaanalyse von 14 Studien mit 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [3]. In einer Zusammenfassung der EORTC Studien profitierten im Stadium III vor allem Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und im Stadium IIIA-N1 [4]. Wie im vorhergehenden Verfahren zur adjuvanten Melanom-Therapie mit Nivolumab diskutiert, wird die adjuvante Therapie mit Interferon alpha 2b trotz der Leitlinienempfehlungen häufig nicht umgesetzt. Gründe sind die relativ geringe Verbesserung der Überlebenszeit und die subjektiv oft belastenden Nebenwirkungen.

Bei Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom im Stadium IV hat die Einführung der BRAF-Inhibitoren im Jahr 2012 die Therapie revolutioniert [5]. Aktueller Standard in der palliativen Therapie ist die Kombination eines BRAF- mit einem MEK-Inhibitor. Die Kombinationen erhöhen die Remissionsrate, verlängern die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit gegenüber dem alten Standard der Chemotherapie und gegenüber einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie. Zur Verfügung stehen inzwischen diese Kombinationen (alphabetische Reihenfolge):

- Dabrafenib + Trametinib
- Encorafenib + Binimetinib
- Vemurafenib + Cobimetinib

Konsequenterweise wurden Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren nachfolgend auch in der adjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Melanoms getestet. Langfristiges Ziel ist die Erhöhung der Rate geheilter Patienten nach vollständiger Resektion des Primärtumors.

Dieselbe Entwicklung findet auch bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren statt. Zugelassen ist Nivolumab zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Nivolumab führt zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, im direkten Vergleich gegenüber Ipilimumab mit einem Hazard Ratio von 0,65, im indirekten Vergleich gegenüber Placebo mit einem Hazard Ratio von 0,53 [6].

Für Pembrolizumab hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für die adjuvante Therapie von Patienten mit Melanom im Stadium III im Oktober 2018 eine positive Empfehlung ausgesprochen. Pembrolizumab führt gegenüber Placebo zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,57 [7].

Daten randomisierter und voll publizierter Studien zur adjuvanten Therapie mit BRAF-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² / RFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Maio, 2018 [8]	Stadium IIC, IIIA, IIIB	Placebo	Vemurafenib	314	36,9 vs n.e. ^{6,8} 0,54 ⁷ p = 0,001	
	Stadium IIIC	Placebo	Vemurafenib	184	15,4 vs 23,1 ⁶ 0,80 p = 0,026	
Long [9] Dossier	Stadium III	Placebo	Dabrafenib + Trametinib	870	16,6 vs n.e. ⁸ 0,47 p < 0,00001	n.e. ⁸ vs n.e. 0,57 p = 0,0006

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ RFÜ - rezidivfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Dabrafenib wurde in Kombination mit Trametinib von der FDA im Mai 2018, von der EMA im Juli 2018 zur adjuvanten Therapie des BRAF V600 mut+ Melanoms im Stadium III zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Stadium III wird die Gabe von Interferon alpha als Standard für die adjuvante Systemtherapie in Leitlinien empfohlen. In der Praxis wird diese Therapie oft nicht durchgeführt. Dann ist beobachtendes Verhalten die zweckmäßige Vergleichstherapie.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COMBI-AD zum randomisierten Vergleich von Dabrafenib + Trametinib vs Placebo bei 870 Patienten. Datenschnitt für das Dossier war der 30. April 2018.

Deutsche Zentren waren an der Studie COMBI-AD beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Der wichtigste Endpunkt in der adjuvanten Therapie solider Tumore ist die langfristige Überlebensrate. Das trifft auch auf das Melanom zu. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In COMBI-AD führte Dabrafenib + Trametinib zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,57) und zu einer Erhöhung der Überlebensrate nach 3 Jahren von 77% im Placebo- auf 86% im Verum-Arm.

Die Therapie im Rezidiv war ungleich zwischen den beiden Therapiearmen verteilt. Im Placebo-Arm erhielten 32% der Patienten einen BRAF-Inhibitor versus 14% im Verum-Arm. Dadurch wird der Einfluss von Dabrafenib + Trametinib auf die Überlebenszeit möglicherweise unterschätzt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben

Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen.

Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie COMBI-AD. Dabrafenib + Trametinib führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,47) und zu einer Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 Jahren von 40% im Placebo- auf 59% im Verum-Arm.

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

Für die Beurteilung des Gesamtgesundheitszustands wurde in der Studie COMBI-AD die visuelle Analogskala EQ-5D verwandt. In beiden Studienarmen zeigten sich unter der adjuvanten Therapie keine wesentlichen Abweichungen von den Basiswerten und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Weitere spezifische Erhebungen mit validierten Fragebögen zu patientenrelevanten Endpunkten wurden nicht erhoben.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Dabrafenib + Trametinib deutlich höher als unter Placebo (14 vs 4%). Am häufigsten sind Hypertonie (6%), Fieber (5%), Fatigue (4%), Erhöhung der Transaminasen GOT und GPT (4%). Nebenwirkungen führten bei 26% der Patienten im Verum-Arm zu einem Abbruch der Therapie, verglichen mit 3% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er greift die medizinischen Fragen korrekt auf. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Dabrafenib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].

ESMO-MCBS v1.1 für Dabrafenib + Trametinib adjuvant: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Der Einsatz von Dabrafenib + Trametinib in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium III ist die konsequente Weiterentwicklung dieser Arzneimittel. Die Wirksamkeit der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren in der palliativen Therapie des metastasierten Melanoms bei Patienten mit BRAF V600 Mutationen führt zu hohen Remissionsraten, zur Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Dennoch ist der Einsatz in dieser Therapiephase nur die zweitbeste Option. Den höchsten Wert in der systemischen Therapie von Tumorpatienten haben die Verhinderung des Rezidivs und die langfristige Heilung.

Das zeigt COMBI-AD in beeindruckenden Zahlen. Trotz der Abbruchrate von 26% aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen führt Dabrafenib + Trametinib gegenüber Placebo zur Verlängerung der Überlebenszeit und vor allem zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Dieser Effekt wird möglicherweise noch dadurch unterschätzt, dass 32% der Patienten im Placebo-Arm beim Rezidiv mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden. Auf der ESMO-MCBS-Skala erreicht Dabrafenib-Trametinib den höchsten Wert.

Trotz des klaren Studiendesigns und der überzeugenden Daten bleiben einige Fragen offen:

- Stadium

Eingeschlossen waren Patienten im Stadium III. Unklar ist ein möglicher Gewinn auch im Stadium IIC und bei Patienten im Stadium IV nach vollständiger Resektion der Metastasen. Diese Patienten waren in anderen Studien zur adjuvanten Therapie eingeschlossen.

- BRAF-/MEK-Inhibitor oder Immuntherapie

Auch die adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren führt zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate. Welche Therapieform ist besser bei Patienten mit BRAF V600-Mutationen?

- Welcher BRAF-/MEK-Inhibitor?

Welche Inhibitor und welche Kombination haben die höchste Wirksamkeit und die beste Verträglichkeit? Zur Bewertung der drei, jetzt verfügbaren Kombinationen liegen bisher keine direkt vergleichenden Studien vor. Wichtig wird neben der Wirksamkeit auch das Nebenwirkungsprofil zur Reduktion der Therapieabbrüche sein.

- Endpunkte

Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt. Optimaler Endpunkt wäre ereignisfreies Überleben mit Erfassung von Rezidiven und Tod.

Die Kombination Dabrafenib + Trametinib ist ein neuer Standard in der adjuvanten Therapie von Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom im Stadium III.

7. Literatur

1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
2. Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. J Clin Oncol 27:6199-6206,2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799
3. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102:493-501, 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq009
4. Eggermont A, Suci S, Testori A et al.: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. Eur J Cancer 48:218-225, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.028

5. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 377:1824-1835, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030)
7. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 378:1789-1801, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357)
8. Maio M, Lewis K, Demidov L et al.: Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 19:510-520, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30106-2)
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 377:1813-1823, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708539](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539)
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Brossart (Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik III, Bonn), Dr. Michael Fluck (Fachklinik Hornheide, Abteilung für Internistische Onkologie und Hämatologie, Münster), Prof. Dr. Ulrich Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Comprehensive Cancer Center, Berlin), Prof. Dr. Andreas Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 5, Erlangen) und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttnert
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand