

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

22. August 2017

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

Dabrafenib

veröffentlicht am 1. August 2017

Vorgangsnummer 2017-05-01-D-285

IQWiG Bericht Nr. 524

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/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung der Kombination von Dabrafenib und Trametinib (Mekinist®) ist das erste Verfahren für ein neues Arzneimittel bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer *BRAF* Mutation V600. Dabrafenib ist bereits zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit dieser Mutation. Jetzt wurde es zugelassen für die Therapie von NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in Kombination mit Trametinib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Best Supportive Care festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
bisher keine Chemotherapie, ECOG 0-2	Platinderivat + Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-
bisher keine Chemotherapie, ECOG 2	Gemcitabin oder Vinorelbin	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-
nach Vorbehandlung; für Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab geeignet	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-
nach Vorbehandlung; für Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht geeignet	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- In der aktuellen, klinischen Situation ist auch Pembrolizumab bei Patienten mit einer PD-L1 Expression >50% eine therapeutische Alternative.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine einarmige Phase-II-Studie bei 36 nicht-vorbehandelten und 57 vorbehandelten Patienten mit NSCLC und *BRAF*-Mutation V600E.
- Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war die Ansprechrate. Die Kombination Dabrafenib + Trametinib führt zu Remissionsraten von 61-63%, höher als jede andere zugelassene Therapieform in dieser Entität.
- Progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit liegen oberhalb der Daten aus Registerstudien. Allerdings sind die Registerdaten sehr heterogen.
- Daten zum Patient-Reported Outcome und zur Lebensqualität fehlen.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedriger als unter Chemotherapie, allerdings höher als beim Einsatz von Dabrafenib + Trametinib beim fortgeschrittenen Melanom

Dabrafenib + Trametinib ist eine hoch wirksame Kombination bei Patienten mit NSCLC und *BRAF* V600E-Mutation. Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend für die Bestimmung eines Zusatznutzens.

2. Einleitung

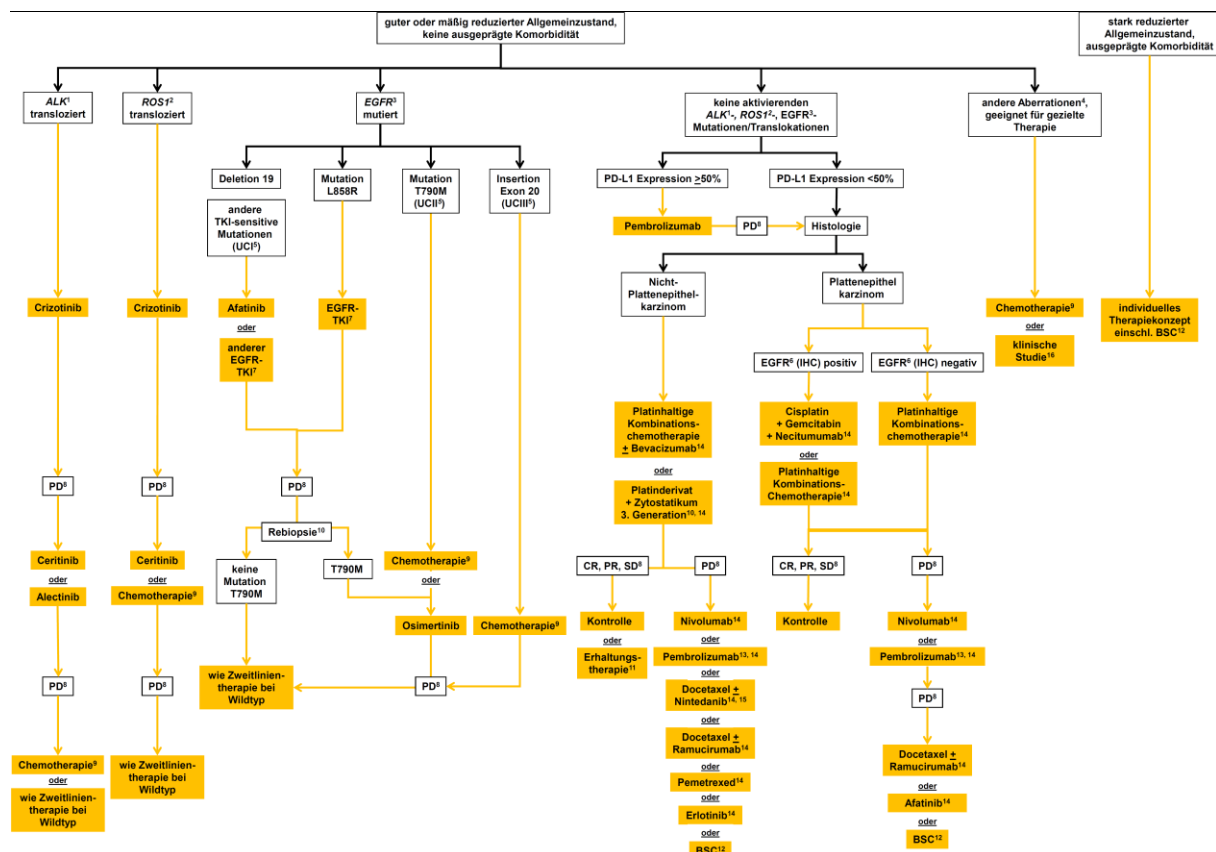
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Platteneithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed;

¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; ¹⁴der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹⁵Nintedanib bei Adenokarzinom; ¹⁶klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei vielen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom werden bei der genetischen Analyse des Tumorgewebes Aberrationen gefunden, für die es wirksame, aber beim Lungenkarzinom nicht oder bisher nicht zugelassene Arzneimittel gibt. Hierzu gehören vor allem *BRAF* V600E-, *RET*- und *HER2*-Mutationen, die Überexpression von *HER2* und *MET* sowie Fusionen in *RET*- und den *NTRK*-Genen.

BRAF-Mutationen werden bei 1-2% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte handelt es sich um V600-Mutationen, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G [3]. Es werden aber auch andere *BRAF*-Mutationen bei NSCLC-Patienten gefunden [4]. Histologisch liegen fast immer Adenokarzinome vor. *BRAF* V600-Mutationen führen zu einer Aktivierung des MAPK-Signalübertragungswegs. Die orale Therapie mit einem der zielgerichteten, zugelassenen *BRAF*-Inhibitoren Dabrafenib oder Vemurafenib führt bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom bei etwa 50% der Patienten zu einer Remission, gefolgt von einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Eine alternative Strategie zur Blockade des aktivierten MAPK-Signalübertragungswegs ist die Inhibition von MEK (Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)). Zugelassen in Kombination mit einem *BRAF*-Inhibitor sind die beiden MEK-Inhibitoren Cometinib und Trametinib.

Daten zu den gezielten *BRAF*- und MEK-Inhibitoren beim NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patienten mit *BRAF* V600mut NSCLC

Erstautor / Jahr	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Hyman [5]	vorbehandelt	-	Dabrafenib	19	42 ⁶	7,3	
Planchard [6]	nicht vorbehandelt	-	Dabrafenib	6	66		
Planchard [6]	vorbehandelt	-	Dabrafenib	78	33	5,5	12,7
Planchard [7]	nicht vorbehandelt	-	Dabrafenib + Trametinib	36	61	n. b. ⁷	24,6
Planchard [7]	vorbehandelt	-	Dabrafenib + Trametinib	57	63	8,6	18,2

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; ⁷ n. b. - nicht berechnet;

4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Erst- und Zweitlinientherapie entspricht weitgehend den aktuellen Therapieempfehlungen für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom. Darüber hinaus klinisch relevant und als Vergleichstherapie geeignet sind

- bei nicht-vorbehandelten Patienten mit Expression von PD-L1 $\geq 50\%$: Pembrolizumab
- bei vorbehandelten Patienten mit Expression von PD-L1 $\geq 1\%$: Pembrolizumab

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die einarmige Phase-II-Studie BRF113928. In ihr wurden Patienten mit und ohne Vorbehandlung mit Chemotherapie aufgenommen. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit lag in der Studie BRF113928 für Patienten ohne Vorbehandlung bei 25 Monaten, für Patienten mit Vorbehandlung bei 18 Monaten. Diese Daten liegen oberhalb der Ergebnisse aus Registeranalysen bei NSCLC-Patienten mit BRAF V600E-Mutation [8, 9].

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

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde für vorbehandelte Patienten mit 8,6 Monaten berechnet, für nicht-vorbehandelte Patienten war es zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht berechenbar. Das Ergebnis bei den vorbehandelten Patienten liegt numerisch deutlich oberhalb von Ergebnissen aus Registerstudien [8, 9].

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Remissionsrate lag bei Dabrafenib Monotherapie bei 33–42%, bei Dabrafenib + Trametinib bei 61-63%.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter Dabrafenib+Trametinib bei mehr als 5% der Patienten im CTCAE-Grad 3/4 auftraten, waren Neutropenie (5%), Hyponatriämie (7%) und Anämie (5%). Häufigste Nebenwirkung war Fieber (16%). Ein Plattenepithelkarzinom der Haut trat bei 2 Patienten (4%) auf. Schwere Nebenwirkungen traten bei 56% der Patienten auf.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden nicht erfasst.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Er identifiziert weitere Patienten aus publizierten Studien, die für den Vergleich mit Patienten der Studie BRF113928 geeignet sind.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist eine wirksame Behandlung für Patienten mit NSCLC und *BRAF* V600-Mutation. Remissionsraten von 60% werden mit keiner anderen Behandlungsform bei diesen Patienten erreicht. Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten einer einarmigen Studie bei Patienten mit molekular gut charakterisierter Erkrankung. Kritische Punkte der Bewertung sind:

- Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war die Ansprechrates. Bei Patienten mit symptomatischem Lungenkarzinom führt eine Remission in der Regel auch zur Symptomlinderung. Dies wurde allerdings in der Zulassungsstudie nicht dokumentiert.
- Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreie Überlebenszeit in der Zulassungsstudie BRF113928 liegen deutlich oberhalb der Daten aus Registerstudien, in denen die Mehrzahl der Patienten mit zytostatischer Therapie behandelt wurde. Das Vergleichskollektiv ist heterogen. Aktuelle Erfahrungen mit Osimertinib zeigen, dass Daten aus großen Phase-II-Studien bei molekular charakterisierten Patienten in Phase-III-Studien gut reproduziert werden. Das Kollektiv der hier vorliegenden Zulassungsstudie ist jedoch deutlich kleiner.
- Daten zum Patient-Reported Outcome und zur Lebensqualität fehlen.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedriger als unter Chemotherapie. Allerdings liegt die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 mit 56% deutlich höher als in der Zulassungsstudie beim Melanom mit 32%. Ein Teil der als Nebenwirkung klassifizierten Krankheitszeichen sind möglicherweise Symptome der Grundkrankheit oder die Folge vorangegangener Therapien.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Paik PK, Arcila ME, Fara M et al.: Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 29:2046-2051, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.1280](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.1280)
4. Noeparast A, Teugels E, Giron P et al.: Non-V600 BRAF mutations recurrently found in lung cancer predict sensitivity to the combination of Trametinib and Dabrafenib. Oncotarget 2016. DOI: [10.18632/oncotarget.11635](https://doi.org/10.18632/oncotarget.11635)
5. Hyman D, Puzanov I, Subbiah V et al.: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med 373:726-736, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1502309](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309)
6. Planchard D, Kim TM, Mazieres J et al.: Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:642-650, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00077-2)

7. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:984-993, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
8. Barlesi F, Mazeires J, Merlio JP et al.: Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 387:1415-1426, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0)
9. Netzwerk Genomische Medizin. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation, 2017.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand