

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.04.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (nachfolgend als „Trametinib plus Dabrafenib“ bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Trametinib plus Dabrafenib.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trametinib + Dabrafenib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b		
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	<p><u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p><u>mit ECOG-PS 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care^d
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>c: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Der pU schließt sich grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Abweichungen bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert für Patientinnen und Patienten mit oder ohne Vorbehandlung keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Trametinib plus Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem indirekten Vergleich auf Basis von RCT. Daher nimmt der pU die Bewertung von Trametinib plus Dabrafenib für beide Fragestellungen jeweils auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Aufseiten von Trametinib plus Dabrafenib zieht der pU für beide Fragestellungen die nichtvergleichende Zulassungsstudie BRF113928 heran. Aufseiten der Vergleichstherapie schließt der pU für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) die retrospektiven Studien Cardarella 2013 und Ding 2017 sowie die Daten zu nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 ein. Für die Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) zieht der pU die Ergebnisse der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib plus Dabrafenib abzuleiten.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib plus Dabrafenib für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten abzuleiten.

Der vorrangige Grund hierfür ist, dass zwar auf Basis der vom pU vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben für Trametinib plus Dabrafenib (Studie BRF113928) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.08.2016 sowie der Daten aus den 3 retrospektiven Analysen etwa eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit für die Patientinnen und Patienten unter Trametinib plus Dabrafenib gegenüber den Patientinnen und Patienten aus den 3 retrospektiven Analysen zu beobachten ist. Die Schätzung des medianen Gesamtüberlebens (24,6 Monate) auf Basis von 36 Patientinnen und Patienten ist jedoch für die nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Studie BRF113928 aufgrund einer hohen Anzahl an Zensierungen, die zudem maßgeblich zu einem frühen Zeitpunkt auftraten, sehr unpräzise und somit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Davon ungeachtet ist ein größerer als der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen nötig, um auszuschließen, dass dieser Unterschied allein auf den verzerrenden Aspekten beruht, welche sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergeben.

Darüber hinaus liegen weitere Einschränkungen vor:

- Die Daten der vom pU vorgelegten Vergleichsstudien für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten haben aufgrund der geringen Anzahl an Patienten eine eingeschränkte Aussagekraft. In die Analysen zum Gesamtüberleben gingen 12 (Cardarella 2013), 28 (Ding 2017) und 22 (NGM Köln 2017) Patientinnen und Patienten ein. In der Registeranalyse NGM Köln 2017 waren zudem 8 von 22 (40 %) Patientinnen und Patienten zensiert, für 2 Patientinnen und Patienten lagen keine Ergebnisse vor. Für

die Studie Cardarella 2013 liegen keine Informationen zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation mit BRAF-V600E-Mutation sowie zu Zensierungen vor. In der Studie Ding 2017 beziehen sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten mit der Zielmutation BRAF-V600.

- Die Studienpopulationen sind nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patientinnen und Patienten der Trametinib-Dabrafenib-Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich Ethnie, Raucherstatus, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), Krankheitsstadium und Krankheitsdauer von den Patientenpopulationen der jeweiligen retrospektiven Analysen unterscheiden.
- Für die retrospektiven Analysen (Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017) ist darüber hinaus nicht sicher zu beurteilen, ob jeweils die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wurde. In der Studie Cardarella 2013 erhielten beispielsweise 5 der 12 Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung des Gesamtüberlebens eingingen, sicher nicht eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Therapie.
- Der pU schließt die in der Publikation Barlesi 2016 beschriebene Studie der Studiengruppe Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) mit 17 664 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus seiner Bewertung aus. Der pU lässt unerwähnt, dass ihm zu dieser Studie ein separater Bericht der Studiendurchführenden IFCT für 189 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation vorliegt. In diesem Bericht liegt eine Auswertung zum Gesamtüberleben vor, in die 143 dieser Patientinnen und Patienten eingingen, hier zeigte sich ein medianes Überleben von 17,2 Monaten. Von diesen 143 Patientinnen und Patienten wurden 70 (49 %) gemäß der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie behandelt. Selbst wenn zu diesen 70 Patientinnen und Patienten keine separaten Auswertungen vorliegen, ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese Auswertung nicht erwähnt, da beispielsweise auch bei der vom pU herangezogenen Studie Cardarella 2013 ein Großteil der in die Auswertung zum Gesamtüberleben eingegangenen Patientinnen und Patienten nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.
- Für die Vergleichstherapie liegen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) für die Zielpopulation vor. Der pU stellt daher lediglich exemplarisch das Nebenwirkungsprofil und UE-Daten unter einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed dar. Diese Daten stammen zudem ausschließlich von Patientinnen und Patienten ohne nachgewiesene BRAF-V600-Mutation.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib plus Dabrafenib für vorbehandelte Patientinnen und Patienten abzuleiten.

Der vom pU durchgeführte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für vorbehandelte Patientinnen und Patienten beruht aufseiten von Trametinib plus Dabrafenib auf den Ergebnissen für 57 Patientinnen und Patienten der Studie BRF113928 und 5 Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017. Die sehr geringe Patientenzahl aufseiten der Vergleichstherapie lässt keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Trametinib plus Dabrafenib zu. Hierbei ist zudem anzumerken, dass unter den 5 Patientinnen und Patienten lediglich 3 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben (Docetaxel, Nivolumab oder Pemetrexed). Die weiteren 2 Patientinnen und Patienten erhielten eine kombinierte Gabe aus Docetaxel plus Nintedanib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib plus Dabrafenib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Trametinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b			
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	<p><u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <u>mit ECOG-PS 2:</u> alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u> Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt^c:</u> Best supportive Care^d</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>c: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.