

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dabrafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2013 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

#### **Ergebnisse**

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (BREAK-3). Hierbei handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie von Dabrafenib. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation. Die Patienten wurden stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (III, IVM1a, IVM1b versus IVM1c) im Verhältnis 3:1 zu Dabrafenib oder Dacarbazin randomisiert.

Die Studienbehandlung wurde protokollgemäß bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die Therapie mit der Studienmedikation. Für die Patienten im Dacarbazinarm bestand danach die Option eines Wechsels auf eine Behandlung mit Dabrafenib (Cross-over-Phase). Patienten im Dabrafenibarm und diejenigen Patienten im Dacarbazinarm, die nicht in die Cross-over-Phase wechselten, konnten andere Behandlungen des Melanoms erhalten. Die Daten aller Patienten flossen auch nach dem Therapiewechsel beziehungsweise Cross-over in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein.

Im weiteren Verlauf der Studie wurde durch ein Amendment zum Protokoll ermöglicht, dass Patienten im Dabrafenibarm nach einem radiologisch bestimmten Progress mit Dabrafenib weiterbehandelt werden konnten, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes ein klinischer Vorteil von der Weiterbehandlung für die Patienten möglich war (Amendment 5 vom 14.11.2011). Eine Begründung für dieses Amendment geht aus den Unterlagen zur Studie nicht hervor. Gemäß dem Amendment 6 (20.04.2012) konnten Patienten im Dacarbazinarm nach Ermessen des Prüfarztes bereits vor der Krankheitsprogression auf die Therapie mit

Dabrafenib wechseln. Als Begründung für dieses Vorgehen wird angegeben, dass die präspezifizierte primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) einen Vorteil von Dabrafenib gezeigt hat.

Das Verzerrungspotenzial der Studie BREAK-3 wurde auf Studienebene als hoch bewertet. Dies beruht zu einem bedeutenden Teil darauf, dass von Studienbeginn an für Patienten des Dacarbazarms die Möglichkeit bestand, nach Krankheitsprogression in die Behandlung mit Dabrafenib zu wechseln. Das Cross-over kann dabei einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte haben. Hieraus folgend wurden für die Studie BREAK-3 auch alle betrachteten Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

### ***Mortalität (Gesamtüberleben)***

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergibt die Behandlung mit Dabrafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Der pU bezieht in die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben unter anderem die Erkenntnisse der von ihm durchgeführten Untersuchung zur Validierung des Endpunkts PFS als Surrogat für Gesamtüberleben ein. Die vom pU vorgelegten Unterlagen weisen die Validität des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben allerdings nicht nach. Zum einen fehlt eine spezifische Betrachtung der Studien mit gezielter Therapie oder eine Untersuchung des Einflusses verschiedener Therapiearten auf die Ergebnisse der Validierung. Zum anderen bleibt bei der Verwendung des vom pU gewählten einfachen linearen Modells die Variabilität der zugehörigen Schätzwerte bei der Modellierung des Zusammenhangs der Effekte von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben unberücksichtigt.

Würde der vom pU gewählte Validierungsansatz auf die Teilmenge der Studien mit gezielter Therapie (für die MAPK-Signalkaskade) eingeschränkt, dann lässt sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben vorhersagen, wenn man von PFS größer als 0,48 (Hazard Ratio [HR], entsprechend eines surrogat threshold effects) ausgeht (eigene Berechnung). Selbst bei Verwendung des ungeeigneten Ansatzes der einfachen linearen Regression kann daher aus dem in der BREAK-3-Studie ermitteltem Effekt für das PFS (0,35 [0,20; 0,61]) nicht abgeleitet werden, dass Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens hat.

Insgesamt ist PFS auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert.

### ***Morbidität (Symptomatik)***

Aspekte der Morbidität wurden in der Studie BREAK-3 mithilfe der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gruppenvergleich der

stetigen Daten zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dabrafenib bezüglich der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen. Für alle anderen Symptomsubskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Dacarbazin.

Eine Beurteilung der Effektgröße zur Subskala Übelkeit und Erbrechen auf Basis von Hedges'  $g$  zeigt, dass ein irrelevanter Effekt für Übelkeit und Erbrechen nicht auszuschließen ist, da das 95 % - Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$  liegt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### ***(krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 und generisches Instrument EQ-5D)***

Für keine der Subskalen zur Lebensqualität (Funktionsskalen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die betrachtete Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem generischen Instrument EQ-5D lagen keine auswertbaren Ergebnisse vor.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 oder generisches Instrument EQ-5D).

### ***Nebenwirkungen***

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU überwiegend keine validen Daten vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Der pU legt die Ergebnisse zu Nebenwirkungen auf Basis der naiven Proportionen (Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis) vor. Diese Ergebnisse stellen allerdings aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsrmen (mediane Behandlungsdauer 4,9 Monate im Dabrafenibarm und 2,8 Monate im Dacarbazinarm) keine adäquate Auswertung dar. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer können in der Dabrafenib-Gruppe mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als in der Vergleichsgruppe. Es liegt damit eine Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib vor.

Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung der Inzidenzdichte auf Basis eigener Berechnungen herangezogen, jedoch nur im Falle seltener Ereignisse. Als zugehöriges Effektmaß wurde das Inzidenzdichtverhältnis berechnet. Für nicht seltene Ereignisse war auf Basis der im Dossier vorgelegten Daten nur eine qualitative Interpretation möglich.

Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich auf Basis der naiven Proportionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diese Endpunkte ist lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren Ergebnisse verfügbar, auf deren Basis eigene Berechnung des Inzidenzverhältnisses möglich war. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin.

Bei der Betrachtung der häufigen Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin auf der Ebene der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung ist davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin für die unerwünschten Ereignisse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die vom pU präsentierte Datenlage ergab keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Ergebnisse zu weiteren

Schadenendpunkten konnten ausschließlich qualitativ interpretiert werden, da insgesamt keine validen Ergebnisse zur Verfügung standen.

Auf der Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben für Dabrafenib positive Effekte (jeweils Anhaltspunkt) für die qualitativ bewertete Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems beträchtlich und für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht quantifizierbar.

Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen.

Die fehlenden Effekte auf der Nutzenseite und die beschriebene Unsicherheit auf der Schadensseite führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin in der Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten abgeleitet werden kann.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.