

IQWiG-Berichte – Nr. 210

# **Addendum zum Auftrag A13-35 (Dabrafenib)**

## **Addendum**

Auftrag: A14-10  
Version: 1.0  
Stand: 14.03.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-35 (Dabrafenib)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

04.03.2014

**Interne Auftragsnummer:**

A14-10

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Natalia Wolfram
- Christoph Schürmann
- Wiebke Sieben
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Dabrafenib, Melanom, Nutzenbewertung

**Keywords:** Dabrafenib, Melanoma, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Endpunkte für den indirekten Vergleich.....</b>	<b>3</b>
<b>2.4 Aussagekraft des indirekten Vergleichs.....</b>	<b>3</b>
2.4.1 Eignung der statistischen Methodik .....	4
2.4.2 Strukturqualität der eingegangenen Daten .....	4
2.4.3 Verzerrungspotenzial der eingegangenen Daten .....	7
2.4.4 Zusammenfassende Bewertung der Aussagekraft des indirekten Vergleichs.....	9
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>11</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Dabrafenib vs. Vemurafenib.....	2
Tabelle 2: Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Dabrafenib vs. Vemurafenib.....	3
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Dabrafenib vs. Vemurafenib .....	5
Tabelle 4: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 04.03.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-35 (Nutzenbewertung von Dabrafenib [1]) beauftragt.

Mit seinem Dossier vom 19.09.2013 legt der pU einen indirekten Vergleich von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib vor [2]. Dieser Vergleich wurde in der Dossierbewertung nicht betrachtet, da Vemurafenib zum Zeitpunkt der Dossierbewertung nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie war. Der G-BA hat das IQWiG nun mit der Bewertung des indirekten Vergleichs von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Für das vorliegende Addendum war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in das vorliegende Addendum aufgenommen.

## 2 Bewertung

### 2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

Die Bewertung wird anhand des indirekten Vergleichs von Dabrafenib und Vemurafenib vorgenommen, den der pU in seinem Dossier vom 19.09.2013 präsentiert [2].

### 2.2 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der Quellen des pU im Dossier zusammengestellt:

- Studienliste zu Dabrafenib (bis zum 15.07.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dabrafenib + Dacarbazin und Vemurafenib + Dacarbazin (letzte Suche am 09.09.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Dabrafenib + Dacarbazin und Vemurafenib + Dacarbazin (letzte Suche am 10.09.2013)

Der pU führte für den indirekten Vergleich die laut Dossievorlagen geforderten Recherchen in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern durch. Die Recherchen des pU zum indirekten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine zusätzliche Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da auch ein Abgleich mit den Dossiers und den Dossierbewertungen zu Dabrafenib [1] und Vemurafenib [3] keine weiteren relevanten Studien identifizierte.

Für den indirekten Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib stehen die folgenden Studien zur Verfügung:

Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Dabrafenib vs. Vemurafenib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BREAK-3 (BRF113683) Dabrafenib vs. Dacarbazin	ja	ja	nein
BRIM-3 (NO25026) Vemurafenib vs. Dacarbazin	nein	nein <sup>b</sup>	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war b: Studie durch den pharmazeutischen Hersteller, der die Zulassung von Vemurafenib hält, gesponsert RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

### 2.3 Endpunkte für den indirekten Vergleich

Aus den Studien BREAK-3 und BRIM-3 standen die in Tabelle 2 genannten patientenrelevanten Endpunkte zur Verfügung.

Tabelle 2: Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Dabrafenib vs. Vemurafenib

	Gesamtüberleben	Symptome	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
BREAK-3 (BRF113683) Dabrafenib vs. Dacarbazin	ja	ja EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	ja EORTC QLQ-C30, EQ-5D <sup>a</sup>	ja
BRIM-3 (NO25026) Vemurafenib vs. Dacarbazin	ja	ja VAS Schmerz	ja FACT-M	ja
a: keine verwertbaren Daten verfügbar [1] EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus				

Das Gesamtüberleben und die unerwünschten Ereignisse wurden in beiden Studien mit vergleichbarer Operationalisierung erhoben und können deshalb grundsätzlich für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

Die Endpunkte zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit unterschiedlichen Instrumenten gemessen. Der pU führt deshalb für diese Endpunkte keinen indirekten Vergleich durch. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU zieht im Dossier zusätzlich die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumorsprechen für den indirekten Vergleich heran. Beide Endpunkte werden mithilfe bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt. PFS und Tumorsprechen werden in der vorliegenden Bewertung als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft (zur Begründung siehe Dossierbewertungen Dabrafenib und Vemurafenib [1,4]) und deshalb nicht herangezogen.

### 2.4 Aussagekraft des indirekten Vergleichs

Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs hängt von den folgenden Faktoren ab:

- Eignung der statistischen Methodik
- Strukturqualität der eingegangenen Daten (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz)
- Verzerrungspotenzial der eingehenden Daten

Die folgenden Abschnitte diskutieren die einzelnen Anforderungen. Anschließend wird die Aussagekraft des indirekten Vergleichs von Dabrafenib und Vemurafenib zusammenfassend beschrieben.

#### **2.4.1 Eignung der statistischen Methodik**

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [5] vor. Die statistische Methodik ist grundsätzlich geeignet.

#### **2.4.2 Strukturqualität der eingegangenen Daten**

##### **Überprüfung der Ähnlichkeit**

Für das vorliegende Addendum wurde geprüft, ob die Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation und des Brückenkomparators hinreichend vergleichbar sind.

Die Studien BREAK-3 und BRIM-3 sind randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit 2 Behandlungsarmen. Die Studie BREAK-3 wurde vom pU bereits für den Vergleich mit Dacarbazin vorgelegt und in der Dossierbewertung A13-35 [1] bewertet. Die Studie BRIM-3 wurde für die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib herangezogen [3,4]. Eine ausführliche Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist den Dossierbewertungen zu Dabrafenib und Vemurafenib zu entnehmen [1,3,4].

Bei den beiden Studien handelt es sich um die Zulassungsstudien für Dabrafenib (BREAK-3) bzw. Vemurafenib (BRIM-3) jeweils im Vergleich zu Dacarbazin. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten, fortgeschrittenen (Stadium III in der Studie BREAK-3 und ausschließlich Stadium IIIc in der Studie BRIM-3) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation. Für die Teilnahme an der Studie BREAK-3 waren dabei nur Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation geeignet, während die Studie BRIM-3 keine Einschränkungen in den Einschlusskriterien bezüglich des Typs der BRAF-V600-Mutation hatte. Auch in der BRIM-3-Studie lag allerdings bei etwa 90 % der Patienten eine BRAF V600E Mutation vor.

Die in den Studien eingesetzte Vergleichsintervention Dacarbazin wurde gemäß einem Therapieregime eingesetzt, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht [6,7]. Dacarbazin wurde in beiden Studien in einer Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus intravenös verabreicht. Die Behandlung mit den Studienmedikationen wurde jeweils bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch fortgeführt.

Insgesamt waren die Studien BRIM-3 und BREAK-3 bezüglich der Einschlusskriterien sowie des Therapieregimes von der Vergleichsintervention (Dacarbazin) vergleichbar.

##### ***Eingeschlossene Studienpopulationen***

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich:  
Dabrafenib vs. Vemurafenib

Studie	BREAK-3 (BRF113683) <sup>a</sup>		BRIM-3 (NO25026)	
	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Alter [Jahre], MW (SD)	53,5 (13,8)	51,6 (14,2)	55 (14)	53 (14)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	41 / 59	41 / 59	46 / 54
ECOG-Status, n (%)				
0	124 (66)	44 (70)	229 (68)	230 (68)
1	62 (33)	16 (25)	108 (32)	108 (32)
unbekannt	1 (< 1)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Tumorstadium <sup>b,c</sup> , n (%)				
III <sup>d</sup>	7 (4)	4 (6)	20 (6)	13 (4)
IV	180 (96)	59 (94)	317 (94)	325 (96)
TNM-Klassifikation: Fernmetastasen <sup>b</sup> , n (%)				
nicht resezierbares Stadium III <sup>c,d,e</sup>	6 (3)	1 (2)	20 (6)	13 (4)
M1a	23 (12)	10 (16)	34 (10)	40 (12)
M1b	34 (18)	12 (19)	62 (18)	65 (19)
M1c	124 (66)	40 (63)	221 (66)	220 (65)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)				
< 3	94 (50)	35 (56)	185 (56)	181 (55)
≥ 3	93 (50)	28 (44)	145 (44)	149 (45)
Art der Erkrankung, n (%)				
nicht viszeral	50 (27)	20 (32)	k. A.	k. A.
viszeral	22 (12)	8 (13)	k. A.	k. A.
viszeral und nicht viszeral	115 (61)	35 (56)	k. A.	k. A.
LDH-Spiegel erhöht, n (%)	67 (36)	19 (30)	142 (42)	142 (42)
BRAF Mutationsstatus				
BRAF V600 E	187 (100)	63 (100)	295 (88)	303 (90)
BRAF V600 nicht E	0 (0)	0 (0)	34 (10)	27 (8)
unklar	0 (0)	0 (0)	7 (2) <sup>f</sup>	7 (2) <sup>f</sup>
Zeit seit der Erstdiagnose [Monate], Median (Min - Max)	25,4 (1-358)	24,1 (1-339)	k. A.	k. A.
Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums [Monate], Median (Min - Max)	k. A.	k. A.	3,0 (0-109)	3,0 (0-184)
Therapieabbrecher, n (%)	80 (43) <sup>g</sup>	46 (73) <sup>g</sup>	113 (33,6) <sup>h</sup>	206 (71,3) <sup>h</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Dabrafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

<p>a: Bei der Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation wurden in den Studiendokumenten unterschiedliche Zeitpunkte der Beurteilung der Charakteristika (bei Studienbeginn oder bei Screening) verwendet. Auf die Darstellung des Zeitpunktes wurde verzichtet, da sich daraus keine inhaltlichen Unterschiede ergeben.</p> <p>b: Stadieneinteilung des Melanoms des American Joint Committee on Cancer (AJCC)</p> <p>c: In den Studienunterlagen der Studie BREAK-3 (BRF113683) wird auf Diskrepanzen zwischen den berichteten Angaben zum Krankheitsstadium (Stadieneinteilung des AJCC) und zur Klassifikation der Fernmetastasen hingewiesen. Diese sind allerdings für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bedeutsam.</p> <p>d: In die Studie BRIM-3 wurden ausschließlich Patienten im Stadium IIIc eingeschlossen.</p> <p>e: entspricht der Klassifikation der Fernmetastasen M0 (keine Fernmetastasen)</p> <p>f: Aufgrund nicht valider Ergebnisse der Sequenzierungen der somatischen Mutation [3]</p> <p>g: Datenschnitt 19.12.2011. Als häufigster Abbruchgrund wurde die Progression der Erkrankung genannt (Dabrafenib 35 %, Dacarbazin 68 %). Als weitere Gründe wurden Nebenwirkungen, Therapieabbruch nach Ermessen des Prüfarztes und Entscheidung des Patienten berichtet.</p> <p>h: Datenschnitt 30.12.2010. Angabe ohne Patienten, die vor der ersten Behandlung die Studie abgebrochen haben. Die Prozentzahlen basieren auf allen Patienten, die eine Behandlung erhalten haben (336 Patienten im Vemurafenib-Arm bzw. 289 Patienten im Dacarbazin-Arm). Als häufigster Abbruchgrund wurde die Progression der Erkrankung genannt (Vemurafenib 26 %, Dacarbazin 58 %). Als weitere Gründe wurden Tod, Nebenwirkungen, Ablehnung der Behandlung, Zurücknahme der Einwilligungserklärung und Protokollverletzung berichtet.</p> <p>BRAF: Gen „Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B“; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angaben; LDH: Laktatdehydrogenase; MW: Mittelwert; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>
---

Bezüglich der Charakteristika Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Tumorstadium und Ausmaß der Metastasierung bestanden zwischen den Behandlungsgruppen beider Studien keine maßgeblichen Unterschiede.

Allerdings unterschieden sich die Populationen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert insbesondere in den Dacarbazinarmen (erhöhter LDH-Wert bei 30% der Patienten im Dacarbazinarm der Studie BREAK-3 und 42% der Patienten im Dacarbazinarm der Studie BRIM-3). Es ist darüber hinaus unklar, ob die Populationen hinsichtlich der Zeit seit der Erstdiagnose und der Diagnose des metastasierten Stadiums vergleichbar waren, da hierzu in den Studien unterschiedliche Informationen analysiert wurden.

#### ***Vergleichbarkeit des Brückenkomparators Dacarbazin***

Die Therapie mit Dacarbazin wurde in den Studien BREAK-3 und BRIM-3 jeweils bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch fortgeführt. Trotzdem zeigen sich in beiden Studien hinsichtlich der Behandlungsdauer maßgebliche Unterschiede.

Zum ersten Datenschnitt, der in beiden Studien etwa 1 Jahr nach Beginn der Studie stattfand, betrug die mediane Behandlungsdauer mit Dacarbazin in der Studie BREAK-3 3,2 Monate, während sie in der Studie BRIM-3 bei 0,76 Monate lag. Die im Studienprotokoll definierten Kriterien für einen Abbruch der Behandlung waren in beiden Studien vergleichbar und

können damit nicht der Grund für die Unterschiede in der Behandlungsdauer sein. Der auffällige Unterschied der Behandlungsdauer könnte teilweise durch einen möglicherweise unterschiedlichen Verlauf der Patientenrekrutierung erklärt werden (die Rekrutierung wurde in der BREAK-3-Studie etwa 3 Monate vor dem 1. Datenschnitt beendet, in der BRIM-3-Studie erst wenige Tage vorher). Vom pU wurden allerdings keine entsprechenden Informationen vorgelegt.

Die unterschiedliche Behandlungsdauer kann aber auch als Hinweis gewertet werden, dass die Patientenpopulationen der Studien in ihrer Prognose nicht vergleichbar waren. Darauf deutet auch die Tatsache hin, dass die Dauer des progressionsfreien Überlebens im Dacarbazinarm der BREAK-3-Studie im Median bei 2,7 Monaten lag, während sie in der BRIM-3-Studie im Median 1,6 Monate betrug (vergleichbare Operationalisierung: Einschätzung durch den Prüfarzt).

### ***Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien***

Bezüglich der Ähnlichkeit der Studien BREAK-3 und BRIM-3 besteht eine Unsicherheit, da es nicht abschließend beurteilbar ist, ob die Patienten hinsichtlich ihrer Prognose hinreichend vergleichbar waren. Dies ist wie folgt begründet:

- Der Anteil der Patienten mit einem erhöhten LDH-Wert ist in Dacarbazinarmen der beiden Studien unterschiedlich. Gleichzeitig fehlen Angaben zur Dauer seit der Erstdiagnose bzw. Diagnose des metastasierten Stadiums.
- Es besteht zwischen den Studien ein deutlicher Unterschied in der Behandlungsdauer mit Dacarbazin sowie in der Dauer des progressionsfreien Überlebens unter Dacarbazin, der möglicherweise auf eine unterschiedliche Prognose der Patienten zurückzuführen ist.

### **Überprüfung von Homogenität und Konsistenz**

Eine Überprüfung der Homogenitätsannahme ist nicht möglich, da jeweils nur eine Studie für jeden der beiden paarweisen Vergleiche des indirekten Vergleichs vorliegt. Aus diesem Grund kann auch die Konsistenzannahme nicht überprüft werden (d. h. im Studienpool des indirekten Vergleichs liegt die dafür notwendigen Studienkonstellationen nicht vor). Es sei darauf hingewiesen, dass die fehlende Möglichkeit der Überprüfung der Homogenität und der Konsistenz der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwar die qualitative Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs beeinträchtigt, in der vorliegenden Bewertung aber nicht der Grund für die fehlende Aussagekraft ist.

### **2.4.3 Verzerrungspotenzial der eingegangenen Daten**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird maßgeblich durch das Design der Studie BREAK-3 (frühes Cross-over zur Prüfmedikation) und durch die Erhebung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse (Analyse naiver Proportionen bei unterschiedlicher Beobachtungsdauer) in den beiden eingeschlossenen Studien bestimmt.

## Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der BREAK-3-Studie sind bezüglich des Vergleichs von Dabrafenib und Dacarbazin hoch verzerrt. Dies beruht primär darauf, dass von Studienbeginn an für Patienten des Dacarbazinarms die Möglichkeit bestand, nach Auftreten einer Progression zu einer Behandlung mit Dabrafenib zu wechseln. Die Studie zeigte für das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin. Wegen der Verzerrung durch das Cross-over kann der Einfluss von Dabrafenib auf das Gesamtüberleben aus der BREAK-3-Studie nicht beurteilt werden. In der BRIM-3-Studie war ein Cross-over der Patienten des Dacarbazinarms zu einer Behandlung mit Vemurafenib dagegen erst nach der Analyse des 1. Datenschnitts möglich. Diese Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Der pU beschreibt im Dossier als Ergebnis des unterschiedlichen Designs der beiden Studien, dass die Anteile von Patienten mit Cross-over zur Prüfmedikation zum Zeitpunkt der verschiedenen Datenschnitte in der BREAK-3-Studie jeweils relevant höher waren als in der BRIM-3-Studie (1. Datenschnitt: 44 % vs. 0 %; 2. Datenschnitt 56 % vs. 15 %; 3. Datenschnitt 59 % vs. 24 %).

Die vom pU präsentierten Sensitivitätsanalysen zur Cross-over-Adjustierung mittels statistischer Verfahren (Rank Preserving Structural Failure Time Model, RPSFTM) in der BREAK-3-Studie werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie auf starken Annahmen beruhen, die vom pU nicht begründet werden und deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden kann (siehe auch Dossierbewertung zu Dabrafenib [1]).

Auch innerhalb des indirekten Vergleichs sind die Ergebnisse der BREAK-3-Studie zum Gesamtüberleben wegen des frühen Cross-overs wenig aussagekräftig. Damit kann der indirekte Vergleich insgesamt keine gesicherten Aussagen zum Gesamtüberleben unter Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib machen.

Ungeachtet der beschriebenen Probleme zeigen die Analysen des pU (mit einer Ausnahme) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Dabrafenib und Vemurafenib. Die Schätzung des Effekts zum Gesamtüberleben weist eine sehr geringe Präzision auf und ist sowohl mit einem Vorteil als auch mit einem Nachteil von Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib vereinbar.

Ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib ist für das Gesamtüberleben nicht belegt.

## Unerwünschte Ereignisse

Für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse liegen im Dossier des pU keine validen Daten vor, die in die Nutzenbewertung eingezogen werden könnten. Der indirekte Vergleich des pU beruht ausschließlich auf Auswertungen auf Basis des naiven Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Diese Ergebnisse stellen allerdings aufgrund der jeweils

deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Armen der beiden Studien keine adäquate Auswertung dar. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der BREAK-3-Studie 4,9 Monate im Dabrafenibarm und 2,8 Monate im Dacarbazinarm. Demgegenüber steht die mediane Behandlungsdauer in der BRIM-3-Studie von 3,1 Monaten im Vemurafenibarm und 0,76 im Dacarbazinarm.

Da zwischen den Behandlungs- und entsprechend Beobachtungsdauern – und insbesondere beim Brückenkomparator Dacarbazin - in beiden Studien bedeutsame Unterschiede bestehen, können die verfügbaren Angaben zu den unerwünschten Ereignissen so stark verzerrt sein, dass nur eine qualitative Bewertung sinnvoll ist. Die ist aber auch nur dann möglich, wenn die Richtung der Verzerrung eindeutig abschätzbar ist. Wegen der längeren Behandlungszeit in den Interventionsarmen (Dabrafenib oder Vemurafenib) sind innerhalb der beiden Studien die Risiken in diesen Gruppen tendenziell zuungunsten der Interventionen verzerrt.

Da das Ausmaß der Verzerrung in den einzelnen Studien nicht quantifizierbar ist, kann für den indirekten Vergleich die Richtung der Verzerrung nicht abgeschätzt werden. In diesem Fall ist das Ergebnis nicht interpretierbar. Die vorliegenden Daten sind deshalb nicht geeignet, Aussagen zum Vergleich der unerwünschten Ereignisse einer Behandlung mit Dabrafenib oder Vemurafenib zu machen.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib ist nicht belegt.

#### **2.4.4 Zusammenfassende Bewertung der Aussagekraft des indirekten Vergleichs**

Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs zur Untersuchung des Zusatznutzens von Dabrafenib versus Vemurafenib ist aus folgenden Gründen limitiert:

- Es besteht eine Unsicherheit bezüglich der Ähnlichkeit der beiden eingeschlossenen Studien. Es ist unklar, ob die Prognose der Patientenpopulationen in den beiden Studien hinreichend vergleichbar ist.
- Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind insbesondere durch das frühe Cross-over in der BREAK-3-Studie verzerrt. Damit kann der indirekte Vergleich keine gesicherten Aussagen zum Gesamtüberleben unter Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib machen.
- Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs der unerwünschten Ereignisse ist wegen unterschiedlicher Beobachtungsdauern innerhalb der Studien eingeschränkt. Eine Richtung der Verzerrung lässt sich für den indirekten Vergleich nicht abschätzen. Die Daten sind deshalb nicht interpretierbar.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft des indirekten Vergleichs so stark eingeschränkt, dass keine gesicherten Aussagen zum Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib möglich sind. In der Folge ist ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib nicht belegt.

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib dar.

Tabelle 4: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib

Anwendungsgebiet	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt

Aus den vom pU vorgelegten Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib zur Behandlung erwachsener Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. 23.12.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-35\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. GlaxoSmithKline. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib: Dossier [online]. 09.2013 [Zugriff: 13.03.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/80/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. 11.12.2013 [Zugriff: 16.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 199). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-34\\_Vemurafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 133). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-08\\_Vemurafenib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
6. Lipomed. Dacarbazin Lipomed: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 10.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 28.09.2010 [Zugriff: 10.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.