

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.09.2015 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Der pU folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### **Ergebnisse**

##### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

In die Nutzenbewertung wurde die Studie COMBI-v eingeschlossen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Vemurafenib. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen, die noch keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben durften. Es wurden 704 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 352 Patienten in den Kombinationsarm (Dabrafenib + Trametinib) und 352 Patienten in den Vemurafenibarm.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

In der Studie war eine Interimsanalyse nach Erreichen von 70 % der zu erwartenden Ereignisse geplant (202 von 288 Todesfällen). Die Analyse wurde nach 222 tatsächlich eingetretenen Todesfällen durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der Interimsanalyse, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, wurde die Studie am 14.07.2014 beendet. Danach wurde den Patienten des Vemurafenibarms ein Therapiewechsel in den Kombinationsarm erlaubt. Die Interimsanalyse stellt die finale konfirmatorische Auswertung zum

Gesamtüberleben dar (1. Datenschnitt). Die Patienten wurden jedoch auch nach dem 1. Datenschnitt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet – nicht aber für weitere Endpunkte. Ein 2. Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte am 13.03.2015. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden beide Datenschnitte zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie COMBI-v als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft, wohingegen der 2. Datenschnitt als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde. Ausschlaggebend für das hohe Verzerrungspotenzial war der nach dem 1. Datenschnitt erlaubte Behandlungswechsel vom Vemurafenibarm in den Kombinationsarm. In der vorliegenden Situation (Nachweis eines Überlebensvorteils durch die Kombinationstherapie) führt dies zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie. Es ist somit eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auszugehen. Das erhöhte Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt führt daher nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.

Die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsarmen bei potenziell informativer Zensurierung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Für den Endpunkt Gesundheitszustand entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials, da keine verwertbaren Daten vorlagen. Für die Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen lag ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das allerdings nur bei den Endpunkten mit subjektiver Komponente zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit führte. Dies betrifft alle Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen mit Ausnahme der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

Die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Vemurafenib.

Bei diesem Endpunkt lag jedoch für beide Datenschnitte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergab sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib. Für Männer gab es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

### *Morbidität*

- Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung)

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue und Dyspnoe zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vemurafenib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D lagen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für alle 6 untersuchten Funktionsskalen (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib.

Daraus ergab sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

#### *Nebenwirkungen*

- SUE

Für den Endpunkt SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$

Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Für diesen Endpunkt legt der pU ergänzend Subgruppenanalysen auf Basis von naiven Proportionen vor. Diese sind aufgrund der möglichen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Therapiearmen höchstens dafür geeignet, um qualitative Aussagen zu treffen. Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigte sich für Männer ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, wohingegen das Ergebnis für Frauen nicht statistisch signifikant war. Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie kann daher für Männer ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib abgeleitet werden. Für Frauen kann lediglich ein größerer Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ausgeschlossen werden.

- Spezifische UE (Zeit bis zum ersten Ereignis)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Weitere spezifische UE (Fieber und Schüttelfrost)

Für die spezifischen UE Fieber und Schüttelfrost lagen keine geeigneten Analysen (Überlebenszeitanalysen) vor, sodass nur eine qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen vorgenommen wurde. Im Kombinationsarm traten die Ereignisse Fieber und Schüttelfrost bei deutlich mehr Patienten im Vergleich zum Vemurafenibarm auf. Zwar war die mediane Beobachtungsdauer im Kombinationsarm auch deutlich länger als im Vemurafenibarm (10 Monate vs. 6 Monate), der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen erscheint jedoch so groß zu sein, dass er nicht vollständig durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten erklärt werden kann. Ein größerer Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

#### ***Frauen***

Für die Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt, sodass für diese unklar ist, inwiefern sich die Effekte der Frauen von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die deutlich positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei alleiniger Betrachtung der Subgruppe der Frauen in negative Effekte umschlagen. Bei den Nebenwirkungen liegen lediglich Subgruppenanalysen auf Basis der naiven Proportionen für die verschiedenen Gesamtraten der UE vor. Diese lassen sich qualitativ dahin gehend interpretieren, dass nicht von einem größeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Frauen auszugehen ist. Bei der Abwägung des Zusatznutzens für Frauen ist kritisch anzumerken, dass für einen Großteil der Endpunkte keine adäquaten Subgruppenergebnisse vorlagen. Allerdings ist auf Basis der vorliegenden

Daten auch nicht davon auszugehen, dass der erhebliche Überlebensvorteil bei Frauen infrage zu stellen ist.

In der Gesamtschau ergibt sich für Frauen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

### ***Männer***

Für die Männer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt. Analog zur Datensituation bei Frauen liegen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine adäquaten Subgruppenanalysen vor, sodass unklar ist, inwiefern sich die Effekte der Männer von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die deutlich positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei alleiniger Betrachtung der Subgruppe der Männer in negative Effekte umschlagen. Für die verschiedenen Gesamtraten der UE liegen lediglich Subgruppenanalysen auf Basis der naiven Proportionen vor. Hier zeigt sich für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  trotz der potenziellen Verzerrung zuungunsten des Kombinationsarms in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, sodass hier ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Kombinationstherapie abgeleitet werden kann. Aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar. Die auf den naiven Proportionen basierenden Ergebnisse zu den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE lassen sich dahin gehend interpretieren, dass nicht von einem größeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei Männern auszugehen ist.

In der Gesamtschau ergibt sich für Männer mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib.

Tabelle 2: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<b>Intervention</b>	<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Subgruppe</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation <sup>b</sup>	Vemurafenib	Frauen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
			Männer	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [3]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf);</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>				

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