

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nachfolgend Dabrafenib + Trametinib genannt) im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit einem Melanom im Stadium III mit Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (BRAF)-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Stadium III ^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten ^c
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2. AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Studiendesign

Für die Nutzenbewertung liegt eine relevante Studie (COMBI-AD) vor. Bei der Studie COMBI-AD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem, kutanen Melanom im Stadium III (nach Version 7 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer) mit BRAF V600E/K-Mutation eingeschlossen. Davon ausgenommen waren Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm. Die Studienpopulation deckt somit nicht vollständig das Anwendungsgebiet ab, welches keine Einschränkung auf eine bestimmte BRAF-V600-Mutation oder die Größe von Lymphknotenmetastasen vorsieht. Zudem wurden nur

Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend Eastern Cooperative Oncology-Performance Status 0 oder 1 eingeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 870 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib (N = 438) oder Placebo (N = 432) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis auf Dosisanpassungen nach den Vorgaben der Fachinformationen. Abweichend von der Fachinformation war für Dabrafenib keine 3. Dosisreduktionsstufe auf 50 mg 2-mal täglich vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Primärer Endpunkt der Studie war rezidivfreies Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen.

Nach dem Auftreten eines Rezidivs konnten die Patientinnen und Patienten, sowie der behandelnde Arzt bzw. Ärztin entblindet werden. Bezüglich der Wahl der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, diese sollten entsprechend der lokalen Praxis durchgeführt werden. Ein geplanter Wechsel (Treatment Switching) vom Placeboarm zur Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib war nicht vorgesehen. Die Art der Folgetherapie, sowie das Ansprechen auf die Folgetherapie sollten dokumentiert werden.

Datenschnitte

Die Studie COMBI-AD ist aktuell noch laufend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (30.06.2017) sowie zum 2. Datenschnitt (30.04.2018) gemeinsam betrachtet. Für alle anderen in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte liegen nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (30.06.2017) vor.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Die in der Studie COMBI-AD durchgeführten Untersuchungen bilden die Empfehlungen der S3-Leitlinie zwar nicht vollständig ab. Unterschiede liegen hinsichtlich diagnostischer Verfahren (Sonografie der Lymphknoten und Labordiagnostik des Tumormarkers S100B waren nicht vorgesehen) und bei Untersuchungsintervallen vor. Dennoch wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie COMBI-AD engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das in der Studie COMBI-AD angewandte Untersuchungsregime als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten gewertet wird.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene, sowie für alle Ergebnisse der in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesundheitszustand als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert über die visuelle

Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), ergibt sich für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte, bis auf den Gesundheitszustand, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert über die EQ-5D VAS, kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse zum 1. und 2. Datenschnitt gemeinsam betrachtet. Sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt rezidivfreies Überleben zeigen ebenfalls zu beiden Zeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden in der Studie COMBI-AD keine Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Für

den Endpunkt SUEs liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 sowie ≥ 65 Jahre ergibt sich zwar gleichermaßen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Spezifische UEs

Schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sowohl für schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber wie auch schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Neoplasien

Neu aufgetretene Krebserkrankungen sollten gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erfasst werden. Der pU legt jedoch nur Auswertungen entsprechend der allgemeinen Nachbeobachtungsdauer für UEs vor (bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Therapie). Hier zeigt sich für Neoplasien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.

Positive Effekte ergeben sich für das Gesamtüberleben und Rezidive (beide Datenschnitte) mit dem Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich. Dem gegenüber stehen negative Effekte bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen, zum Teil in Subgruppen, wobei das Ausmaß bis zu erheblich ist. Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben und bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Dabrafenib + Trametinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III ^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ^c	Beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Gemäß Zulassung umfasst das zu bewertende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. In die Studie COMBI-AD wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen > 1 mm aufwiesen. Die Mutation des BRAF-Gens war beschränkt auf die Substitution V600E und V600K. Die Studienpopulation deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die im Stadium IIIA nach AJCC7-Klassifikation Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm aufweisen; nach AJCC8-Klassifikation müssen diese Patientinnen und Patienten nicht unbedingt Stadium IIIA angehören. Zudem bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die eine andere BRAF-V600 Mutation aufweisen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); 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.