

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.09.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (im Folgenden Encorafenib + Binimetinib) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600-Mutation.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Encorafenib + Binimetinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib
2	vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^b

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.
b: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin
BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abweichend von den Vorgaben des G-BA wählt der pU für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet (Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation) unabhängig vom Vorbehandlungsstatus Vemurafenib + Cobimetinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Studienpool und Studiencharakteristika

Für Fragestellung 1 wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Vemurafenib mit jeweils einer Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor.

COLUMBUS (Studie mit Encorafenib + Binimetinib)

Der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teil der Studie COLUMBUS ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie. Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Encorafenib + Binimetinib-Arm und der Vemurafenib-Arm der Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß der 7. Edition der American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation) und einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten durften nur Metastasen des Zentralnervensystems haben, wenn diese behandelt waren, und mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) aufweisen.

Gemäß den Einschlusskriterien durften die Patientinnen und Patienten eine Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation erhalten haben. Für die Fragestellung 1 ist hingegen nur die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten relevant. Da insgesamt aber nur etwa 4 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit einer Erstlinien-Immuntherapie erhalten haben, kann die Gesamtpopulation der Studie COLUMBUS zur Beantwortung der Fragestellung 1 herangezogen werden.

Insgesamt wurden 192 Patientinnen und Patienten in den Encorafenib + Binimetinib-Arm und 191 in den Vemurafenib-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Grad der Metastasierung (IIIB + IIIC + M1a + M1b / M1c), ECOG-PS (0 / 1) und Erstlinien-Immuntherapie (ja / nein).

Die Behandlung erfolgte im Wesentlichen gemäß den Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression, zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, zur Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes, zum Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, vorzeitigem Studienende oder Tod behandelt. Unter bestimmten Bedingungen war nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes auch eine Weiterbehandlung von Patientinnen und Patienten nach Progression erlaubt. Die in der Studie COLUMBUS vorgesehenen toxizitätsbedingten Dosisanpassungen entsprachen dabei nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

coBRIM (Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib)

Die Studie coBRIM ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib mit Vemurafenib + Placebo.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIC oder IV gemäß der 7. Edition der AJCC-Klassifikation) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten durften nur Metastasen des Zentralnervensystems haben, wenn diese behandelt waren und mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1) aufweisen.

Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIC oder Stadium IV) erhalten haben.

Es wurden 495 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 247 in den Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 248 in den Vemurafenib-Arm. Stratifizierungsfaktoren waren dabei die geografische Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland und andere) und der Grad der Metastasierung (IIIC + M1a + M1b / M1c) zu Studienbeginn.

Die Behandlung erfolgte im Wesentlichen gemäß den Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod behandelt. Die in der Studie vorgesehenen Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Brückenarm ist zwischen den Studien COLUMBUS und coBRIM für die herangezogenen Datenschnitte hinreichend vergleichbar.

Abweichende Behandlung mit Vemurafenib

Im Brückenarm der Studie COLUMBUS war abweichend von den Vorgaben der Fachinformation unter bestimmten Bedingungen eine Reeskalation der Vemurafenib-Dosis erlaubt.

Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht abschätzen, wie viele Patientinnen und Patienten davon betroffen waren. Diese Möglichkeit der Reeskalation mit Vemurafenib bestand in der Studie coBRIM nicht. Des Weiteren wurden in der Studie COLUMBUS abweichend von den Vorgaben der Fachinformation 17,8 % der Patientinnen und Patienten auch nach Progression weiter mit Vemurafenib behandelt. In der Studie coBRIM erfolgte die Behandlung gemäß Fachinformation bis zur Progression. Die mediane Behandlungsdauer im Vemurafenib-Arm ist zwischen den Studien COLUMBUS und coBRIM allerdings vergleichbar. Da die Studie coBRIM verblindet durchgeführt wurde, erfolgte die Behandlung im Brückenarm im Unterschied zur Studie COLUMBUS nicht mit einer Vemurafenib-Monotherapie, sondern mit Vemurafenib + Placebo.

Folgetherapien

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Progression eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, ist im Brückenarm der Studie COLUMBUS mit 62,3 % etwas höher als im Brückenarm der Studie coBRIM mit 50,4 %. Aufgrund der zumindest teilweise zeitgleichen Studiendurchführung standen den Patientinnen und Patienten in beiden Studien jedoch ähnliche Optionen für die Folgetherapien zur Verfügung und die Art der verabreichten Folgetherapien war in beiden Studien überwiegend vergleichbar.

Ähnlichkeit der Patientenpopulationen

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwischen den Brückenarmen der Studien größtenteils vergleichbar. Ein Unterschied zeigt sich jedoch beim Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert zu Studienbeginn, der im Stadium IV als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben diskutiert wird. Im Brückenarm der Studie coBRIM haben ca. 15 % mehr Patientinnen und Patienten einen erhöhten LDH-Wert zu Studienbeginn als im Brückenarm der Studie COLUMBUS.

Bezüglich der Vorbehandlung in der adjuvanten Situation, die in beiden Studien erlaubt war, zeigen sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Brückenarmen. Im Brückenarm der Studie COLUMBUS haben ca. 15 % mehr Patientinnen und Patienten eine adjuvante Vortherapie erhalten als im Brückenarm der Studie coBRIM. Eine Vortherapie mit einem BRAF/MEK-Inhibitor (MEK: Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase), die sich auf eine nachfolgende Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums mit einem BRAF/MEK-Inhibitor auswirken würde, war in beiden Studien ausgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten dazu vor, ob andere vorherige adjuvante Therapien einen Einfluss auf eine nachfolgende Therapie für das fortgeschrittene Stadium haben.

Zusammenfassung

Bei der Prüfung der Ähnlichkeit der beiden Studien zeigen sich Unterschiede bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Studiendurchführung. Diese Unterschiede führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme verworfen werden muss. Auf

Endpunktebene liegen für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund unterschiedlicher Erhebungs- bzw. Nachbeobachtungsstrategien zwischen den Studien allerdings keine verwertbaren Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens jeweils als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Da auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und weder die Homogenität noch die Konsistenz (keine direkt vergleichende Studie) geprüft werden kann, haben die adjustierten indirekten Vergleiche eine maximal geringe Ergebnissicherheit. Daher können in der vorliegenden Situation maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Encorafenib + Binimetinib und Vemurafenib + Cobimetinib. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30]) und Gesundheitszustand (gemessen anhand der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür ist die unterschiedliche Erhebung der Endpunkte in den Studien, deren Auswirkung auf die Ergebnisse unklar ist. Daher sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür ist die unterschiedliche Erhebung des Endpunkts in den Studien, deren Auswirkung auf die Ergebnisse unklar ist. Daher sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür sind Unterschiede in der Nachbeobachtung sowie im Studiendesign, für die unklar bleibt wie sie sich auf die Ergebnisse auswirken. Daher sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Zu Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Die vom pU für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib abzuleiten.

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 Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Somit gibt es für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Fragestellung 2 liegen keine relevanten Daten vor. Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist ein Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib.

Tabelle 3: Encorafenib + Binimetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^c	Zusatznutzen nicht belegt

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.
b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.
c: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin
BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

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