

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Dabrafenib

Vom 20. März 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf.....	12
5. Beschluss.....	14
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen	19
2. Bewertungsentscheidung	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.2 Nutzenbewertung.....	19
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	19
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	20
2.1.4 Therapiekosten	20
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	27
5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb.....	81
5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller	100

5.4	Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	111
5.5	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	126
5.6	Stellungnahme Medac GmbH	133
5.7	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	137
A.	Anlagen.....	153
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	153
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	178
3.	Addendum A 13-35.....	189

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dabrafenib ist der 1. Oktober 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 24. September 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus den in Abschnitt 2.1 dargestellten Erwägungen hat der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Dabrafenib bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin

wie folgt gefasst:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Dossierbewertung, sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dabrafenib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation:

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe:

Zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms sind Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Vemurafenib zugelassen.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei (resektablem) metastasiertem Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie und/oder der Resektion als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

Zu 3. Im Anwendungsgebiet Melanom liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

Für Ipilimumab liegt für vorbehandelte Patienten ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care vor (Beschluss vom 2. August 2012; auf 5 Jahre befristet). Der Beschluss zu Ipilimumab bezieht sich auf bereits vorbehandelte Patienten; Ipilimumab kommt daher sowie auch aufgrund der Befristung des Beschlusses nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für Vemurafenib wurde am 6. September 2012 ein auf ein Jahr befristeter Beschluss über einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin gefasst. Die erneute Bewertung von Vemurafenib ergab die Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014).

Des Weiteren liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B). Dieser Beschluss hat keine Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Vemurafenib zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Vemurafenib führte in einer Studie gegenüber Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten.

Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.

Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Dabrafenib auch berücksichtigt werden.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dabrafenib wie folgt bewertet:

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich der Zulassungsstudien für Dabrafenib (BREAK-3) und Vemurafenib (BRIM 3) vorgelegt. Beide Studien wurden gegenüber Dacarbazin als Vergleichsbehandlung durchgeführt. Dacarbazin stellt damit den Brückenkompator für den Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib dar. In beide Studien waren erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, fortgeschrittenem (Stadium III (Studie BREAK-3) bzw. ausschließlich IIIc (BRIM 3)) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation (ausschließlich V600-E-Mutation (BREAK-3) bzw. ohne Einschränkungen (BRIM 3)) eingeschlossen. In Studie BREAK-3 wurden 187 Patienten in den Dabrafenibarm und 63 Patienten in den Dacarbazinarm randomisiert; in Studie BRIM 3 337 Patienten in den Vemurafenib-Arm und 338 Patienten in den Dacarbazin-Arm. In Studie BREAK-3 war ein Crossover vom Dacarbazin-Arm in den Dabrafenib-Arm nach einer mittels bildgebender Verfahren festgestellten Krankheitsprogression von Anfang an möglich; nach Amendment 6 zum Studienprotokoll (20.04.2012, d.h. nach der primären, konfirmatorischen Analyse, jedoch vor dem zweiten Datenschnitt) nach Ermessen des Prüfarztes auch bereits vor einer Progression. Es liegen keine Angaben vor, wie viele Patienten bereits vor einer Progression zu Dabrafenib wechselten. In der BRIM 3-Studie war ein Crossover vor dem ersten Datenschnitt (12 Monate nach Studienbeginn) nicht möglich. Nach dem ersten Datenschnitt konnten die Patienten des Dacarbazin-Arms nach mittels bildgebender Verfahren festgestellter Krankheitsprogression zur Behandlung mit Vemurafenib wechseln. Der hohe Anteil an Crossover-Patienten in der Studie BREAK-3 und die Unterschiede hinsichtlich der Anteile der Crossover-Patienten zwischen beiden Studien führen zu einer Verzerrung der ITT-Auswertungen, deren Ausmaß nicht eingeschätzt werden kann (s. auch Ausführungen zum Endpunkt „Mortalität“).

Die Studien BREAK-3 und BRIM 3 werden bezüglich der Einschlusskriterien sowie des Therapieregimes der Vergleichsintervention (Dacarbazin) als vergleichbar eingestuft. Hinsichtlich der Patientencharakteristika liegen jedoch Unterschiede vor, die einen Einfluss auf die Prognose der Patienten und damit auf die Studienergebnisse haben können (z. B. unterschiedlicher Anteil der Patienten mit erhöhtem Lactatdehydrogenase-Spiegel). Darüber hinaus fehlen notwendige Angaben zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Patientenspopulationen beider Studien (z. B. Angaben zur Dauer seit der Erstdiagnose bzw. Diagnose des metastasierten Stadiums).

Zwischen beiden Studien bestehen in Hinblick auf die Behandlungsdauer (z. B. längere Rekrutierungsdauer in der BRIM 3-Studie) und den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für Dacarbazin deutliche Unterschiede. Zum ersten Datenschnitt, der in beiden Studien etwa 12 Monate 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 Monaten lag. Die Dauer des „Progressionsfreien Überlebens“ lag im Dacarbazin-Arm der BREAK-3-Studie im Median bei 2,7 Monaten, während sie in der BRIM 3-Studie im Median 1,6 Monate betrug (ITT-Auswertung). Hierfür können neben anderen Ursachen gegebenenfalls auch Unterschiede in der Prognose der Patienten verantwortlich sein.

Insgesamt bewertet der G-BA die Unsicherheiten in der Datenlage zu den Endpunkten als zu gravierend, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit ausreichender Sicherheit feststellen zu können.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind insbesondere durch das frühe Crossover in der BREAK-3-Studie verzerrt. Der Einfluss von Dabrafenib auf das Gesamtüberleben kann wegen der Verzerrung durch das Crossover nicht beurteilt werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur Crossover-Adjustierung mittels statistischer Verfahren beruhen auf Annahmen, deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden kann, und werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Es liegen daher für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Morbidität

Krankheitssymptome

Die Krankheitssymptomatik wurde in der BREAK-3-Studie mit anderen Instrumenten erhoben (EORTC QLQ C30-Symptomskalen), als in der BRIM 3-Studie (Schmerz, erhoben mittels einer visuellen Analogskala). Ein indirekter Vergleich hinsichtlich der Krankheitssymptomatik wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Daher liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Krankheitssymptomatik vor.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in beiden Studien als kombinierter Endpunkt erhoben, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Die systematische Erhebung des Krankheitsprogresses erfolgte nicht patientenrelevant symptombezogen sondern mittels bildgebender Verfahren. Durch bildgebende Verfahren ermittelte, asymptomatische Befunde sind nicht per se patientenrelevant. Darüber hinaus treffen die für den indirekten Vergleich oben ausgeführten Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zu. Aus diesen Gründen kann der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der BREAK-3-Studie mit anderen Instrumenten erhoben (EORTC QLQ C30, EQ-5D), als in der BRIM 3-Studie (FACT-M). Ein indirekter Vergleich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Daher liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Die Studienarme der vorgelegten Studien BREAK-3 und BRIM 3 unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der jeweiligen Behandlungsdauer. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der BREAK-3-Studie 4,9 Monate im Dabrafenib-Arm und 2,8 Monate im Dacarbazin-Arm, in der BRIM 3-Studie 3,1 Monaten im Vemurafenib-Arm und 0,76 im Dacarbazin-Arm. Für beide Studien ist jeweils von einer Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zuungunsten des Verums auszugehen. Da die Verzerrung für die einzelnen Studien nicht bewertet werden kann, kann für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beurteilt werden. Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus wären Vorteile, die sich gegebenenfalls hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen, vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten und fehlenden Nachweise insbesondere zur Mortalität, aber auch zur Morbidität in der Gesamtabwägung der Ergebnisse nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib geeignet.

Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Dabrafenib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik

(Morbidity) und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung. Daten zur Beurteilung der Krankheitssymptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen jedoch nicht vor.

Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von dreieinhalb Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Dabrafenib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Dabrafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von dreieinhalb Jahren nicht ausreichend ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Dabrafenib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 GKV-Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 GKV-Patienten für die Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tafinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff:

4. Februar 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib soll nur durch einen in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

In der Studie BREAK-3 wurden nur Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Patienten mit der zweithäufigsten BRAF-V600K-Mutation (ca. 10 bis 20 %, Öffentlicher Beurteilungsbericht der EMA, EPAR S. 8) oder anderen selteneren BRAF-V600-Mutationen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Des Weiteren wurden in der Studie BREAK-3 gemäß den Einschlusskriterien nur Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbares Stadium III) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom untersucht. Entsprechend den Ausschlusskriterien wurden bereits medikamentös antineoplastisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien < III, sowie Patienten mit okulärem Melanom oder primärem Melanom der Schleimhäute nicht untersucht.

Die genannten Patientengruppen sind zwar vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, da diese jedoch in der Studie BREAK-3 nicht untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Dabrafenib für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage:

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Dabrafenib wird die entsprechend der Fachinformation für Tafinlar® (Stand: August 2013) empfohlene Dosierung von zweimal täglich jeweils 150 mg zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Vemurafenib wird die entsprechend der Fachinformation für Zelboraf® (Stand: Dezember 2013) empfohlene Dosierung von zweimal täglich jeweils 960 mg zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Ver-

gleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum Kapitel 1 VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Oktober 2012, eingegangen am 1. Oktober 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2012.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. August 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 24. September 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dabrafenib ist gemäß Kapitel 5, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO der 1. Oktober 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dabrafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2014 statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. März 2014 mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zum indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib beauftragt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2014 beraten. Die Bewertung des IQWiG (Nachbeauftragung) wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. März 2014 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. April 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	30. Oktober 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	19. November 2013	Feststellung der formalen Vollständigkeit
AG § 35a	4. Februar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2014 4. März 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, Nachbeauftragung des IQWiG
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Beratung des weiteren Vorgehens
AG § 35a	18. März 2014	Beratung über die Dossierbewertung (Nachbeauftragung) des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. April 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. April 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib

Vom 3. April 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. April 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. März 2014 (BAnz AT 4. April 2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dabrafenib wie folgt ergänzt:**

Dabrafenib

Beschluss vom: 3. April 2014

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 1 400 Patienten.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tafinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib soll nur durch einen in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämato-

logie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

In der Studie BREAK-3 wurden nur Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Patienten mit der zweithäufigsten BRAF-V600K-Mutation (ca. 10 bis 20 %, Öffentlicher Beurteilungsbericht der EMA, EPAR S. 8) oder anderen selteneren BRAF-V600-Mutationen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Des Weiteren wurden in der Studie BREAK-3 gemäß den Einschlusskriterien nur Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbares Stadium III) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom untersucht. Entsprechend den Ausschlusskriterien wurden bereits medikamentös antineoplastisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien < III, sowie Patienten mit okulärem Melanom oder primärem Melanom der Schleimhäute nicht untersucht.

Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese jedoch in der Studie BREAK-3 nicht untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Dabrafenib für diese Patienten vor.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dabrafenib	2 x 150 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	2 x 960 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dabrafenib	75 mg	120 Hartkapseln	1 460 Hartkapseln
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2 920 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dabrafenib	8 551,42 €	8 064,52 € [1,80 € ¹ ; 485,10 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vemurafenib	1 895,87 € ³	1 789,07 € [1,80 € ¹ ; 105,00 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

³ Abgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2014.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dabrafenib	98 118,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 287,22 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. April 2014 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2017 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. April 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. September 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Dabrafenib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2014. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Dossierbewertung, sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen in Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 4 bis 6.

2.2 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“.

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.4 „Therapiekosten“.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Dabrafenib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dabrafenib
- **Handelsname:** Tafinlar®
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2014

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Über die angeforderten Angaben hinausgehende Informationen werden nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076)

- [Modul 1 \(283.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-388/2013-09-19_Modul1_Dabrafenib.pdf)
- [Modul 2 \(189.0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-389/2013-09-19_Modul2_Dabrafenib.pdf)
- [Modul 3 \(799.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-390/2013-09-19_Modul3_Dabrafenib.pdf)

- [Modul 4 \(6.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-391/2013-09-20_Modul4_Dabrafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-391/2013-09-20_Modul4_Dabrafenib.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO \(296.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-392/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-392/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(301.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-80/Information%20zur%20zVT_Dabrafenib.pdf) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-80/Information%20zur%20zVT_Dabrafenib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dabrafenib (Tafinlar®):

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.

Stand der Information: November 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerFO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(674.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2014
- Mündliche Anhörung: 10.02.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Dabrafenib - 2013-10-01-D-076*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dabrafenib - 2013-10-01-D-076* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.02.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.02.2014 um 10.00 Uhr Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Dabrafenib</p>

Stand: 31.01.2014

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.01.2014
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.01.2014
Roche Pharma AG	23.01.2014
Medac GmbH	23.01.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	23.01.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.01.2014
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	23.01.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Hammerschmidt Fr. Dr. Lilla Hr. Dr. Hennig Hr. Dr. Dethling
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Frau Slawik Hr. Dr. Hermann
Roche Pharma AG	Hr. Dr. Knoerzer Fr. Dr. Schöbel
Medac GmbH	Hr. Bahr Hr. Dr. Erdmann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. med. Wörmann
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Hauschild Hr. Prof. Dr. Schadendorf
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23. Januar 2014
Stellungnahme zu	Dabrafenib/Tafinlar®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung</p> <p>In der Nutzenbewertung vom 23.12.2013 kommt das IQWiG zu dem folgenden Schluss: <i>„Die fehlenden Effekte auf der Nutzenseite und die beschriebene Unsicherheit auf der Schadenseite 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.“</i> (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).</p> <p>Nach Ansicht von GSK hingegen ergibt die im Nutzendossier vorgelegte Evidenz in ihrer Gesamtheit einen überzeugenden Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Dabrafenib gegenüber Dacarbazin.</p> <p>Aufgrund der Daten zu Dabrafenib aus der frühen klinischen Entwicklung und aufgrund der Datenlage zu Vemurafenib war zum Zeitpunkt der Konzeption der BREAK-3 Studie abzusehen, dass die Patienten im Vergleichsarm (Dacarbazin) der Phase III Zulassungsstudie von Dabrafenib (BREAK-3) gegenüber den Patienten im Dabrafenib-Arm erheblich benachteiligt sein würden. Konkret war ein kürzeres Überleben unter Dacarbazin zu erwarten. Entsprechend dem Scientific Advice der EMA wurde deshalb im Design der Zulassungsstudie von Dabrafenib a priori ein Wechsel der Patienten von Dacarbazin zu Dabrafenib unmittelbar nach Krankheitsprogress (Crossover) erlaubt. In der Konsequenz wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) zum primären Endpunkt der Studie bestimmt, außerdem die Randomisierung im Verhältnis 3:1 zugunsten von Dabrafenib vorgenommen. Stellungnahmen der zuständigen Ethikkommission und der dann mit Vemurafenib tatsächlich erreichte Überlebensvorteil gegenüber Dacarbazin bestätigten, dass ohne ein solches Crossover die vergleichende Studie gegenüber Dacarbazin – der zweckmäßigen Vergleichstherapie des vorliegenden Verfahrens – in der Tat nicht ge-</p>	<p>Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO (s. auch Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 4 bis 6) und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Dabrafenib bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin <p>wie folgt zu fassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib. <p>und damit Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nehmungsfähig gewesen wäre.</p> <p>Einig sind sich IQWiG und GSK darin, dass aufgrund des Crossovers der direkte Vergleich der Gesamtüberlebenszeit in den beiden Studienarmen nicht sinnvoll bzw. hochgradig „verzerrt“ ist. Eine Verbesserung der Überlebenszeit für alle randomisierten Patienten stellte schließlich das Ziel des Crossovers dar.</p> <p>Bezüglich der weiteren vorgelegten Evidenz, insbesondere zum Umgang mit dem Endpunkt PFS und mit der verzerrten Analyse des Gesamtüberlebens, bestehen unterschiedliche Auffassungen.</p> <p>GSK ist der Ansicht, dass der hohe Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit unter Berücksichtigung des raschen Fortschreitens dieser Krebserkrankung und wegen eines an die Progression gekoppelten Therapiewechsels für sich genommen für die Patienten im vorliegenden Fall relevant ist. Internationale Melanom-Experten haben zusammen mit GSK zudem PFS als Surrogat-Endpunkt für die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit metastasiertem Melanom validiert. Diese Validierung folgt aus unserer Sicht den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Sie zeigt eine hohe Korrelation zwischen den Therapieeffekten auf PFS und auf die Gesamtüberlebenszeit. Diese Korrelation ist höher als bei vergleichbaren Untersuchungen anderer Tumorentitäten, bei denen PFS als Surrogat für die Überlebenszeit wissenschaftlich anerkannt ist. Die Validierung wurde mehrfach unabhängig biostatistisch überprüft und von der Zeitschrift Lancet Oncology zur Publikation angenommen. Das IQWiG kommt auf der Grundlage von eigenen methodischen Anforderungen zur Aussage, PFS sei kein valider Surrogatendpunkt für die Überlebenszeit. In dieser Stellungnahme legt GSK weitere Analysen vor, die zum einen die Kritik des IQWiG aufnehmen und zum anderen bestätigen, dass PFS im vorliegenden Fall ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib stellen schon kurz nach der Markteinführung den therapeutischen Standard bei Patienten mit BRAF-mutiertem, malignem Melanom dar. Der therapeutische Stellenwert von Dacarbazin entwickelt sich bei diesen Patienten zur Reservemedikation in späteren Therapielinien. Um dem sich schnell ver-</p>	<p>den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.</p> <p>Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erfolgt daher nicht.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ändernden Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet gerecht zu werden, hat GSK zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich von Dabrafenib zu Vemurafenib vorgelegt. Der adjustierte indirekte Vergleich, der auf Nachfrage der G-BA-Geschäftsstelle im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung noch weiter ausgeführt wurde, zeigt, dass Dabrafenib eine vergleichbare Wirksamkeit wie Vemurafenib aufweist. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergeben sich Vorteile für Dabrafenib, insbesondere bezüglich der Phototoxizität. Der adjustierte indirekte Vergleich ist nicht in die Bewertung des IQWiG eingeflossen.</p> <p>Darüber hinaus hat GSK Unterlagen zu einer einarmigen Studie bei Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen vorgelegt. Diese Studie zeigt die Wirksamkeit von Dabrafenib bei diesem Patientenkollektiv. Für Dacarbazin oder andere Zytostatika konnte bei der systemischen Therapie von Hirnmetastasen eines Melanoms keine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden. Diese Untersuchung wurde in die Nutzenbewertung des IQWiG nicht eingeschlossen.</p> <p>Unter der hochwirksamen Therapie mit Dabrafenib kommt es, im Vergleich zu der als allgemein gutverträglich eingeschätzten Vergleichstherapie Dacarbazin, zu keiner Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unter anderem aufgrund der Fallzahl war die BREAK-3 Studie nicht darauf ausgelegt und geeignet, einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zugunsten von Dabrafenib zu zeigen.</p> <p>Für die Beurteilung der Nebenwirkungen ist GSK dem Vorschlag des IQWiG nachgekommen und hat weitere Berechnungen durchgeführt, die die unterschiedliche Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen berücksichtigen. Diese zeigen für zwei vom IQWiG nachträglich ausgewählte Kategorien, „Erkrankungen der Haut“ und „Gutartige und bösartige Neubildungen“, die als gut behandelbar einzustufen sind, einen potenziell größeren Schaden im Dabrafenib-Arm. Dem gegenüber stehen sechs Kategorien, für die sich in dieser Analyse für Dabrafenib ein geringerer Schaden ergibt (Gesamtrate der UEs, UEs von CTC-Grad ≥ 3, Neutropenie, Gastrointestinale UEs,</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungen des Blut-/Lymphsystems, Psychiatrische Erkrankungen). Insgesamt zeigt dieser Vergleich der Nebenwirkungen somit einen geringeren Schaden bzw. einen Zusatznutzen für Dabrafenib im Vergleich zur zVT Dacarbazin.</p> <p>GSK ist zusammenfassend der Überzeugung, dass die im Dossier vorliegende und in dieser Stellungnahme zusätzlich vorgelegte Evidenz zu Dabrafenib in ihrer Gesamtheit einen überzeugenden Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Dacarbazin zeigt und Dabrafenib eine wichtige Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Inhaltsverzeichnis	
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten	2
Einleitung/Allgemeines	9
BREAK-3 Studie:	10
Unverzerrtes Studiendesign ohne Crossover nicht realisierbar	10
Chronologie der Ereignisse, die zum vorliegenden Studiendesign führten:	11
BREAK-3 Studie – weitere Punkte:	14
Klarstellung zu Amendments 5 und 6 (S. 3 bzw. S. 12) 14	
Klarstellung zur Randomliste (S.14)	16
Klarstellung zu den Patientencharakteristika (S. 43)	16
Patientenrelevanz von PFS und Tumoransprechen	17
Validierung von PFS als Surrogatendpunkt	19
Crossover-Adjustierungen	27

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Nicht-Berücksichtigung des EQ-5D (nur die Funktionsskalen des EORTC QLQ C30 wurden berücksichtigt)	28
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität: Nicht-Berücksichtigung der Zeitpunkte Woche 6, Woche 12, und Krankheitsprogression	30
Nebenwirkungen	32
Nicht-berücksichtigte UEs	32
Zusatzanalysen auf Schadenseite (gemäß Tab. 11) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeit	35
Nicht-Berücksichtigung des indirekten Vergleichs zu Vemurafenib zum Vergleich innerhalb der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren	38
Nicht-Berücksichtigung der BREAK-MB Studie	40
Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms	41
Medizinisch-fachlicher Berater/Patientenvertreter	42
Schlussfolgerung	43
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	43
Literaturverzeichnis	45
Anhang A	

<p>..... 51</p> <p>Anhang B</p> <p>..... 53</p> <p>Anhang C</p> <p>..... 54</p> <p>Anhang D</p> <p>..... 55</p> <p>Anhang E</p>	
<p>Einleitung/Allgemeines</p> <p>Das CHMP beginnt die wissenschaftliche Diskussion der Bewertung von Dabrafenib (²European Medicines Agency (EMA) 2013) mit einer Problembeschreibung: dem aggressiven Charakter des metastasierten Melanoms und der nur schwachen Wirksamkeit der Chemotherapie. Dacarbazin, für Jahrzehnte die Standardtherapie – und die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren – wurde mit einer Ansprechrate von 10-12%, einem medianen PFS von etwa 1,5 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 6,4 Monaten zugelassen (²European Medicines Agency (EMA) 2013).</p> <p>Dabrafenib, nach Vemurafenib der zweite Vertreter der neuen Substanzklasse der selektiven BRAF-Inhibitoren, hat bereits in frühen klinischen Studien bei der Behandlung von BRAF-mutierten Melanomen eine ungleich höhere Wirksamkeit als Dacarbazin mit Ansprechraten von über 50% gezeigt. Unter Berücksichtigung der Daten von Vemurafenib, bei dem sich die Phase III-Studie bereits der Auswertung näherte, ergab sich bei der Planung der Phase III-Studie zu Dabrafenib eine erhebliche Inbalance zwischen den beiden Studienarmen, die annehmen ließ, dass die Patienten im Kontrollarm (Dacarbazin) hinsichtlich des Überlebens entscheidend benachteiligt werden würden.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Das CHMP empfahl in einem „scientific advice“ Maßnahmen, um den Nachteil der Patienten im Kontrollarm zu minimieren (³European Medicines Agency (EMA) 2014). Vor allem sollten Patienten im Dacarbazin-Arm der Studie die Möglichkeit erhalten, bei Krankheitsprogression möglichst rasch in den Dabrafenib-Arm zu wechseln, woraus sich Konsequenzen für das Studiendesign ergaben. Diese Maßnahmen wurden in das Studiendesign aufgenommen. Der globale Studienleiter und Leiter der klinischen Prüfung, Prof. Dr. med. Axel Hauschild, hätte sich ohne diese Maßnahmen nicht an der Studie beteiligt und die zuständige Ethikkommission der Universitätsklinik in Kiel hätte ohne diese Maßnahmen der Studie kein positives Votum erteilt (⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) 2013).

Die Phase III Zulassungsstudie zu Dabrafenib hat ihr primäres Studienziel – die Verlängerung des PFS – klar erreicht. Die Effektivitätsdaten zu Dabrafenib sind nahezu identisch zu den mit Vemurafenib erzielten Daten. Die unter Dabrafenib erreichte mediane Überlebenszeit, die nicht durch das Crossover verzerrt ist, ist mit 18,2 Monaten die längste jemals bei dieser Indikation in einer Phase III-Studie erreichte mediane Überlebenszeit. Für Vemurafenib wurde in der BRIM-3 Studie ein medianes Gesamtüberleben von 13,6 Monaten erzielt (⁵Chapman, Paul B.et al. 2012). Unter Dacarbazin lag in verschiedenen Studien ohne eine Verzerrung durch Crossover das mediane Gesamtüberleben bei 9-11 Monaten (⁶Robert, C.et al. 2011;⁷Hersh, E.et al. 2012;⁸Patel, P. M.et al. 2011). Dabrafenib wurde nach Vemurafenib als zweiter spezifischer BRAF-Inhibitor in den USA und in der EU zugelassen. BRAF-Inhibitoren haben sich rasch zur Standardtherapie in Deutschland entwickelt. Das BfArM wird bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom keine Studien gegen Dacarbazin bei noch nicht mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten mehr erlauben (⁹Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2013). Die FDA hat im Januar 2014 mit der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib (einem MEK-Inhibitor) bereits einer weiteren Verbesserung der Therapie die Zulassung erteilt.

Nach Ansicht von GSK hat das IQWiG wesentliche Teile der im Nutzendossier vorgelegten Evidenz bei der Bewertung nicht eingeschlossen. Auf diese Weise wurde einem in-

<p>novativen Arzneimittel mit deutlich überlegener Wirksamkeit und guter Verträglichkeit kein Zusatznutzen gegenüber dem kaum wirksamen Therapiestandard aus den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts zugesprochen.</p> <p>Dazu nehmen wir wie folgt im Detail Stellung.</p>	
<p>BREAK-3 Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unverzerrtes Studiendesign ohne Crossover nicht realisierbar <p>In seiner Nutzenbewertung kommt das IQWiG zum Schluss, dass <i>„die vom pU präsentierte Datenlage (...) keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“</i> (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.6) ergab.</p> <p>Im Zusammenhang mit dem Endpunkt Mortalität merkt das IQWiG zutreffend an: <i>„Es ist nicht auszuschließen, dass die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie BREAK-3 aufgrund der frühen Crossover-Möglichkeit methodische Schwierigkeiten aufwerfen kann, die bei der Betrachtung des PFS nicht bestehen würden.“</i> (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 42).</p> <p>Auf diese „methodischen Schwierigkeiten“ in der Bewertung des Gesamtüberlebens, die durch das obligate Crossover in der Studie aufgrund der klinischen, ethischen und regulatorischen Gegebenheiten entstehen, geht die Bewertung des IQWiG jedoch nicht weiter ein. Es gilt in klinischen Studien, im besten Interesse der Patienten entsprechend der (2013 jüngst aktualisierten) Deklaration von Helsinki, eine vom Arzneimittelgesetz vorgegebene ordnungsgemäße Versorgung mit wirksamen und unbedenklichen Arzneimitteln sicher zu stellen. Es findet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung weder eine Diskussion/Stellungnahme des Instituts zu den Gründen, die zum gewählten Studiendesign führten, noch zur Patientenrelevanz desselbigen. Darüber hinaus ist die gesamte Evidenz, die im Dossier präsentiert wurde, um die „methodischen Schwierigkeiten“ des Crossovers zu adressieren (Crossover - Adjustierungsverfahren für OS; indirekter Vergleich mit Vemurafenib zu externen Validierung der Ergebnisse), nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeflossen.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Das von Beginn der Studie an implementierte Crossover in der BREAK-3-Studie hatte zum Ziel, eine zu erwartende Benachteiligung der Patienten im Vergleichsarm bestmöglich auszugleichen – oder mit anderen Worten – zu verhindern, dass sich ein relevanter Überlebensnachteil für Patienten im Dacarbazin-Arm ergibt. Die Bewertung des Instituts *„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.“* (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.4). Die Nutzenbewertung des IQWiG stellt daher in diesem Zusammenhang eine selektive Betrachtungsweise dar, die die ethischen und regulatorischen Gesichtspunkte und das Ziel des Crossovers außer Acht lässt. In diesem Zusammenhang ist auch die Folgerung des IQWiG, dass aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie *„maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden“* (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 55) könne, kritisch zu betrachten.

- Chronologie der Ereignisse, die zum vorliegenden Studiendesign führten:

Zu folgender Anmerkung des Instituts

„Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers der pU den in der Studie BRIM-3 beobachteten Überlebensvorteil von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin ebenfalls als Anlass für die Anpassung des Designs der Studie BREAK-3 nimmt. Dies ist jedoch nicht nachvollziehbar. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vom pU zitierten Pressemitteilung im Januar 2011 [15] war die Studie BREAK-3 bereits konzipiert (Protokoll finalisiert im August 2010) und die ersten Patienten randomisiert (Dezember 2010).“ (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 42).

sei die genaue Chronologie der Ereignisse, die zum gewählten Studiendesign für die BREAK-3-Studie führten, an dieser Stelle nochmals im Detail ausgeführt:

Die Ergebnisse aus der Phase I-Studie zu Vemurafenib wurden beim ECCO-Kongress

2009 präsentiert und im August 2010 im New England Journal of Medicine publiziert – mit einer Ansprechrate von 81% und einem medianen progressionsfreien Überleben von über 7 Monaten (¹⁰Flaherty, K. T. et al. 2010). Im gleichen Jahr wurden im Rahmen des ASCO-Kongresses (Juni 2010) die Phase I-Daten zu Dabrafenib mit einer Ansprechrate von 70% präsentiert (¹¹Kefford, R. et al. 2010; ¹²Falchook, G. S. et al. 2012). Im Vergleich zu den bis dahin verfügbaren Therapien, darunter dem bisherigen Standardtherapeutikum Dacarbazin, zeichnete sich somit ein enormer Fortschritt in der systemischen Therapie des Melanoms und eine deutliche Überlegenheit gegenüber Dacarbazin, für das in verschiedenen Studien Ansprechraten von 6-12% und ein medianes PFS von 1,5-2,8 Monaten gezeigt wurden, ab (¹³Middleton, M. R. et al. 2000; ¹⁴Bedikian, A. Y. et al. 2006; ¹⁵McDermott, D. F. et al. 2008; ¹⁶Avril, M. F. et al. 2004; ¹⁷Schadendorf, D. et al. 2006).

Das Design der BREAK-3-Studie wurde nach Gesprächen mit der FDA im Juli 2010 entsprechend angepasst, um dieser zu erwartenden Überlegenheit von Dabrafenib gegenüber Dacarbazin Rechnung zu tragen. Die initiale Version des Studienprotokolls der BREAK-3-Studie vom August 2010 wurde unter Einbeziehung der FDA-Rückmeldung erstellt und im September 2010 mit der EMA im Rahmen eines Scientific Advice Meetings abgestimmt.

Parallel dazu wurde im Zusammenhang mit der laufenden BRIM-3 Studie auch die Öffentlichkeit auf das ethische Dilemma von randomisierten Studien, in denen die neuartige Therapie deutliche Überlegenheit zeigt, aufmerksam (¹⁸Harmon, Amy 2010).

Die Einreichung der BREAK-3 Studie zur Genehmigung in Deutschland erfolgte mit der Protokollversion vom 3. November (Amendment 01) am 29. November 2010. Die Pressemitteilung von Roche zu den Ergebnissen der BRIM-3 Studie und des infolgedessen eingeführten Crossovers für Patienten im Vergleichsarm wurde am 19. Januar 2011 publiziert (¹⁹Roche Products Limited 2011). Die federführende Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, bei der die BREAK-3-Studie zur Genehmigung eingereicht war, wies in ihrer Antwort vom 27. Januar 2011 bereits auf ein entsprechendes Amendment für die BRIM-3 Studie hin und stellte den Vergleichsarm mit Dacarbazin grundsätzlich in Frage. So „sollte Prof. Hauschild grundsätzlich Stellung

nehmen, ob der DTIC-Arm aufgrund des aktuellen Kenntnisstands noch gerechtfertigt ist. Die Empfehlung, DTIC als universellen Standard für Vergleiche einzusetzen, ist von 2003. Für die Studie A186/09 (BRIM-3) von Prof. Hauschild liegt aktuell ein Amendment vor, das aufgrund der Ergebnisse eine vorzeitige Beendigung des DTIC-Arms und den Wechsel in den experimentellen Arm mit RO5185426 (Vemurafenib) vorsieht²⁰.²⁰Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission 2011;²¹Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission 2013).

Vor dem Hintergrund des zum Zeitpunkt der Initiierung der BREAK-3-Studie bestehenden Kenntnisstands zur Wirksamkeit der selektiven BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib war eine vergleichende Studie versus Dacarbazin ohne die vordefinierte Möglichkeit eines Crossovers nicht durchführbar bzw. genehmigungsfähig. Im Interesse der Patienten wurde neben dem Crossover zusätzlich eine 3:1-Randomisierung gewählt, um die Zahl der Patienten, die zunächst das mutmaßlich unterlegene Dacarbazin erhalten, auf ein Minimum zu reduzieren.

Entsprechend dieser Ausführungen zum Studiendesign ist aus Sicht von GSK die vorliegende Bewertung des IQWiG insofern nicht umfassend, als die ethischen Gründe für das Studiendesign, die klinische Realität und somit die Erbringbarkeit von „unverzerrten“ Daten (aus einer randomisierten Studie Dabrafenib vs. Dacarbazin ohne Crossover) in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt bzw. entsprechend diskutiert wurden. Dem Aspekt der Patientenrelevanz im Zusammenhang mit dem Studiendesign, also für diejenigen Patienten, die an der klinischen Studie teilnehmen, kommt bei der Studienplanung neben den rein statistisch-methodischen Aspekten eine hohe Bedeutung zu. Die Situation bei der Planung der Studie stellte sich für GSK so dar, dass Zulassungsbehörde und Ethikkommission einen frühen Crossover bei Krankheitsprogress forderten, um einen zu erwartenden Nachteil für Studienpatienten im Dacarbazin-Arm abzuwenden. Den Krankheitsprogress für die Patienten bei der Bewertung der Studie dann als nicht relevant anzusehen, erscheint widersprüchlich. Auch in der klinischen Praxis wird nach

<p>Progress unter Dacarbazin wegen der rasch fortschreitenden Erkrankung in der Regel die Therapie gewechselt. Die wiederholten Verweise auf das nach Einschätzung des IQWiG hohe Verzerrungspotenzial der Gesamtstudie und diverser Endpunkte ohne Diskussion der Gründe für das Studiendesign legen eine implizite Forderung nach einer randomisierten Studie ohne Crossover nahe, die sich aus Sicht der Behörden und Ethikkommissionen klar verboten hat (⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) 2013;²¹Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission 2013;⁹Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2013).</p>	
<p>BREAK-3 Studie – weitere Punkte:</p> <p>Klarstellung zu Amendments 5 und 6 (S. 3 bzw. S. 12)</p> <p><i>IQWiG Anmerkung: „Im weiteren Verlauf der Studie wurde durch ein Amendment zum Protokoll ermöglicht, dass Patienten im Dabrafenib-Arm 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.“</i> (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 3).</p> <p><i>GSK-Erklärung:</i> Zunächst ist es wichtig festzustellen, dass die im Amendment erlaubte Weiterbehandlung mit Dabrafenib den primären Endpunkt der Studie, das progressionsfreien Überleben nach RECIST-Kriterien, nicht beeinflusst. In der klinischen Praxis ist es so, dass bei objektiv festgestelltem Krankheitsprogress unter BRAF-Inhibitoren die Wirksamkeit der Therapie nicht immer voll erschöpft ist. Da kaum noch wirksame Zweitlinientherapien zur Verfügung standen, traten wiederholt Prüfarzte an GSK mit der Bitte heran, die Behandlung mit Dabrafenib im Einzelfall über den Progress hinaus fortsetzen zu dürfen, solange die Patienten von dieser Behandlung noch einen Nutzen haben. Dies hat das Amendment 5 unter definierten</p>	<p>Die Angaben (Klarstellung) des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Voraussetzungen erlaubt.

Zum Zeitpunkt der primären, konfirmatorischen Auswertung (1. Datenschnitt: 19. Dezember 2011) wurde für keinen Patienten aus dem Dabrafenib Behandlungsarm eine Weiterführung der Behandlung mit Dabrafenib nach Krankheitsprogression dokumentiert. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (25. Juni 2012) waren 29 (15,5%) der zu Dabrafenib randomisierten Patienten (n=187) und 5 (13,5%) der nach Crossover von DTIC mit Dabrafenib behandelten Patienten (n=37) auch nach Krankheitsprogress weiter mit Dabrafenib behandelt worden (²²GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

IQWiG Anmerkung: „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 PFS einen Vorteil von Dabrafenib gezeigt hat. Es ist unklar, wie viele Patienten im Dabrafenibarm ihre Behandlung mit Dabrafenib fortsetzten und wie viele Patienten im Dacarbazinarm vor der Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Dabrafenib umgestellt wurden.“ (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 12).

GSK-Erklärung: Das Amendment 6, das auf Empfehlung des Independent Data Monitoring Committees vom 27. Februar 2012 (²³Independent Data Monitoring Committee (IDCM) 2012) hin implementiert wurde, erfolgte nach dem Datenschnitt für die primäre Analyse (19. Dezember 2011). Die Ergebnisse der Auswertung des primären Endpunkts und aller weiteren Auswertungen zu diesem Datenschnitt sind damit nicht von diesem Amendment beeinflusst.

Insgesamt wurden zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt (19. Dezember 2011 bis 25 Juni 2012) 8 Patienten im Dacarbazin-Arm vor der bestätigten Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Dabrafenib umgestellt (²⁴GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Für spätere Datenschnitte ergibt sich durch die Möglichkeit des Crossovers ohne nachgewiesene Progression, für die ohnehin nur noch eine geringe Anzahl von Patienten in Frage kam, allenfalls eine potenzielle Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib.

Klarstellung zur Randomliste (S.14)

IQWiG Anmerkung: „Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird aufgrund der ungenauen Beschreibung in den Studienunterlagen als unklar bewertet.“ (1Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 14).

GSK-Erklärung: Die Randomisierungssequenz wurde vom GSK Oncology Biometrics Department erstellt. Zur Erzeugung der Randomisierungsliste, durch einen vom Studienteam unabhängigen Statistiker, wurde die Software RandAll, ein auf StrataSL basierendes Programm zur Randomisierung von klinischen Studien, verwendet. Dieses Programm verwendet nach Eingabe der Randomisierungsparameter (25GlaxoSmithKline (GSK) 2010) einen SAS Code zur Erzeugung der Randomisierungsliste. Diese wird dann in einer Oracle Tabelle abgespeichert und anderen GSK Systemen, wie dem für diese Studie verwendeten IVRS System RAMOS, wird der direkte Zugriff auf die enthaltenen Daten ermöglicht. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1 in die offene Behandlung mit Dabrafenib oder Dacarbazin randomisiert. Durch die Stratifizierung der Randomisierung nach dem Erkrankungsstadium (unresectable III+IVM1a+IVb vs. IVM1c) auf Zentrumsebene wurde die Möglichkeit eines Ungleichgewichtes zwischen den Behandlungsgruppen bei der Randomisierung minimiert.

Klarstellung zu den Patientencharakteristika (S. 43)

IQWiG Anmerkung: „Die Angaben des pU zum Studiendesign sind insgesamt nachvollziehbar. Allerdings wird die Studienpopulation abweichend von der vom pU erläuterten Methodik nicht durch alle genannten Charakteristika beschrieben. Unter anderem fehlt die Information zum Ausmaß der Metastasierung und das Vorhandensein einer viszeralen oder non-viszeralen Metastasierung. Entsprechende Angaben werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzt (siehe Tabelle 5).“ (1Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 43).

Die Angaben (Klarstellung) des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Angaben (Klarstellung) des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

<p><i>GSK-Erklärung:</i> Es ist richtig, dass die Information zum Ausmaß der Metastasierung und zum Vorhandensein einer viszeralen oder non-viszeralen Metastasierung nicht in der dafür in der Dossier-Vorlage vorgesehenen Tabelle 4-9 dargestellt wurden. Allerdings finden sich die entsprechenden Informationen im Studienbericht der BREAK-3 Studie (Table 7.0005 bzw. Table 6.2102 des Studienberichts). Die vom IQWiG in der Tabelle 5 (der Nutzenbewertung) ergänzten Daten stammen aus eben jenen Quellen. Somit kann nach Einschätzung von GSK nicht von einem „Fehlen der Information“ gesprochen werden.</p>	
<p>Patientenrelevanz von PFS und Tumoransprechen</p> <p>Aus Sicht von GSK sollte der Aspekt „Patientenrelevanz der Tumorprogression / des progressionsfreien Überlebens“ differenziert unter den gegebenen Voraussetzungen, dem geplanten und abgestimmten Vorgehen für die Studie und der vorliegenden Tumorerkrankung mit hoher Aggressivität bzw. Dynamik des Fortschreitens der Erkrankung betrachtet werden. Es fällt schwer, ein Ereignis, das einen unmittelbaren Wechsel auf eine andere, möglicherweise lebensrettende und/oder potenziell schlechter verträgliche Therapie der Melanombehandlung nach sich zieht, als irrelevant für den Patienten anzusehen. Die Bestimmung des Endpunktes PFS stützt sich auf bildgebende Verfahren, was die Objektivität und Validität des Endpunkts sicherstellt. Den Implikationen einer Progression, sei es eine Therapieumstellung oder die Entwicklung/Zunahme von Symptomen, ist jedoch aus klinischer Sicht die Patientenrelevanz nicht abzuspüren.</p> <p>Dass PFS einen akzeptierten primären Endpunkt in onkologischen Studien darstellt und eine Verlängerung des PFS auch als Nutzen für den Patienten zu betrachten ist, ist auch der EMA Anticancer Guideline (²⁶European Medicines Agency (EMA) 2013) zu entnehmen:</p> <p>„Acceptable primary endpoints include cure rate, OS and PFS/DFS. Convincingly demonstrated favourable effects on survival are, from both a clinical and methodological</p>	<p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in beiden Studien als kombinierter Endpunkt erhoben, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Die systematische Erhebung des Krankheitsprogresses erfolgte nicht patientenrelevant symptombezogen sondern mittels bildgebender Verfahren. Durch bildgebende Verfahren ermittelte, asymptomatische Befunde sind nicht per se patientenrelevant.</p>

perspective, the most persuasive outcome of a clinical trial. ***Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.***

If PFS/DFS is the selected primary endpoint, OS should be reported as a secondary and vice versa.

When OS is reported as secondary endpoint, the estimated treatment effect on OS should ensure that there are no relevant negative effects on this endpoint, in most cases by showing trends towards superiority. In situations where there is a large effect on PFS, or if there is a long expected survival after progression, and/or a clearly favourable safety profile, precise estimates of OS may not be needed for approval.

In der vorliegenden Bewertung des IQWiG wird der dramatische Effekt von Dabrafenib auf das PFS, eine 70% bzw. 63%ige Risikoreduktion (primäre Analyse bzw. 2. Datenschnitt) für ein Fortschreiten der Erkrankung, nicht berücksichtigt. Dies, obwohl sämtliche Kriterien der genannten Guideline für die Verwendung und Bestimmung von PFS als Endpunkt erfüllt sind und zusätzlich die Validität von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben beim metastasierten Melanom im Dossier gezeigt wurde. Darüber hinaus misst das PFS gezielt den Effekt der zu untersuchenden Therapie auf den Krankheitsverlauf, d.h. es ist nicht vom Crossover oder eventuellen Folgetherapien beeinflusst und stellt damit einen Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotenzial dar.

Anstelle die nach definierten objektiven Kriterien bestimmten und zusätzlich durch unabhängige und verblindete Gutachter bewerteten Endpunkte PFS und Tumoransprechen einzubeziehen, werden vom IQWiG ausschließlich Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zur Bewertung der Morbidität herangezogen. Dabei handelt es sich um subjektive Parameter, die aufgrund des offenen Designs der Studie und der Beantwortung durch die Patienten potenziell verzerrt und wenig sensitiv sind. Die Schwierigkeiten, die sich bei der Verwendung symptombasierter Endpunkte ergeben, werden in dem vom IQWiG zitierten Dokument der DGHO ebenfalls dargelegt (²⁷Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013). Exemplarisch sind hier Aspekte, wie die interindividuelle Variabilität in Wahrnehmung und Reporting von Beschwerden zu nennen, oder die Tatsache, dass für Patienten die Abgrenzung der Symptome der Erkran-

<p>kung von potenziellen Nebenwirkungen der Therapie mitunter schwierig ist.</p> <p>Hinsichtlich Validität und Objektivität des Endpunkts wurde mit dem progressionsfreien Überleben – unter den gegebenen ethischen und regulatorischen Rahmenbedingungen – der bestmögliche Endpunkt zur Bewertung des Nutzens von Dabrafenib zur Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gewählt. Die Patientenrelevanz ergibt sich allein durch das Ausmaß der Verlängerung des Überlebens ohne ein Fortschreiten der Erkrankung (Verlängerung im Median von 2,7 / 2,7 auf 5,1 / 6,9 Monate bzw. 70% / 63%ige Risikoreduktion; 1./2. Datenschnitt) sowie über die zusätzliche Validierung von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben beim metastasierten Melanom und die Validierung über den indirekten Vergleich mit Vemurafenib.</p>	
<p>Validierung von PFS als Surrogatendpunkt</p> <p>Die Analysen zur Validierung von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben wurden am 10. Dezember 2013 von einem Gremium internationaler Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Lancet Oncology eingereicht. Lancet Oncology hat das entsprechende Manuskript in den „fast-track publication process“ aufgenommen. Im Rahmen dieses Prozesses werden die Manuskripte spätestens 8 Wochen nach Einreichung veröffentlicht. Mittlerweile wurde das Manuskript zur Publikation akzeptiert (²⁸The Lancet Oncology 2014;²⁹Flaherty, K. T.et al. 2014) – hierbei handelt es sich um die prä-finale Proof-Version von Lancet Oncology, datiert vom 20. Januar 2013 und wird voraussichtlich am 31. Januar 2014 veröffentlicht. Bei der Erstellung des Manuskripts wurden die zugrundeliegenden Daten und Analysen von dem Expertengremium kritisch evaluiert und anschließend einem Peer Review von Lancet Oncology unterzogen. Im Rahmen des Peer Reviews des Manuskripts wurden die vom IQWiG vorgebrachten wesentlichen Kritikpunkte (Fehlen einer spezifischen Betrachtung der Studien mit gezielter Therapie, Nicht-Berücksichtigung der Variabilität der Schätzwerte im verwendeten einfachen linearen Modell) nicht adressiert.</p> <p>Zur Auswahl der Studien, die in die Analyse einbezogen wurden, wurde beim Peer Review vielmehr angemerkt, dass die Fokussierung auf Studien mit Dacarbazin im Kontrollarm eine gewisse Einschränkung darstellt. Somit kann die IQWiG-Position bezüglich</p>	<p>Die Bewertung der Validierung von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist insofern für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib nicht relevant, als der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als mit gravierenden, auch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zutreffenden, Unsicherheiten behaftet bewertet wird. Auch aus diesen, von der Bewertung der Validierung als Surrogatendpunkt unabhängigen Gründen wurde der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ vorliegend nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.</p>

einer weiteren Einschränkung der Studien (auf „gezielte Therapien“) nicht nachvollzogen werden.

Auch die vom IQWiG kritisierte Nicht-Berücksichtigung der Variabilität der Schätzwerte wurde beim statistischen Review durch Lancet Oncology nicht adressiert. GSK geht somit davon aus, dass der gewählte Validierungsansatz allgemein anerkanntem wissenschaftlichen Vorgehen entspricht.

Die vom IQWiG vorgebrachten Kritikpunkte zu den im Dossier dargestellten Analysen werden im Folgenden aufgegriffen und diskutiert.

- *Differenzierung „gezielte“ vs. „nicht gezielte“ Therapie*

Das IQWiG sieht als eine wesentliche Schwachstelle der Validierung das Fehlen einer spezifischen Betrachtung von Studien mit „gezielter Therapie“ an und führt eigene Berechnungen für die Subgruppe der Studien mit „gezielter Therapie“ durch.

Die vom IQWiG getroffene Auswahl der Studien „mit gezielter Therapie (für die MAPK-Signalkaskade)“ schließt die bzgl. des MAPK-Signalwegs selektiven Kinaseinhibitoren Vemurafenib, (Dabrafenib), Selumetinib und Trametinib ein, sowie den Multikinaseinhibitor Sorafenib, der bekanntermaßen neben RAF auch VEGF, PDGFR, c-Kit, und FLT-3 inhibiert (³⁰Fachinformation Nexavar (Sorafenib) 2013). Der vom IQWiG als „ohne gezielte Therapie“ getrennt davon ausgewertete übrige Studienpool schließt Studien mit zytostatischen Therapien, mit Immuntherapie (Ipilimumab) und verschiedene Wirkstoffe mit anderen Wirkmechanismen wie Antiangiogenese ein. Diese Einteilung der Studien ist aus Sicht von GSK problembehaftet, da der Terminus „gezielte Therapie“ bzw. „interventionsspezifische“ Validierung nicht klar in der Verfahrensordnung definiert ist. Um das Risiko eines Selektions-Bias bzw. einer in gewisser Weise willkürlichen Selektion/Gruppierung von Studien zu vermeiden, wurden von GSK daher im Dossier alle Studien zur systemischen Therapie des Melanoms, die die vorab definierten Kriterien erfüllen, in die Auswertung einbezogen. Die Validierung der Surrogateigenschaft von PFS wurde somit für die „Intervention“ systemische Therapie des metastasierten Melanoms gezeigt. Aus Sicht von GSK gibt es keine medizinischen Anhaltspunkte, warum der Zusammenhang von PFS und Gesamtüberleben in Studien mit dem Vergleichsarm Dacarbazin davon abhängen soll, ob es sich im experimentellen Arm um eine gezielte Therapie handelt.

Der zugehörige Fallzahl-gewichtete-Korrelationskoeffizient für die vier vom IQWiG ausgewählten Studien mit „gezielter“ Therapie liegt bei 0,97 (neue Berechnungen von GSK) – die Korrelation in dieser Teilmenge erreicht somit fast den Maximal-Wert von 1 und liegt nochmals oberhalb des Korrelationskoeffizienten basierend auf allen Studien ($R=0,89$, gemäß Tabelle 4-123 des Dossiers). Aufgrund der geringen Anzahl von nur 4 Studien (mit 1186 Patienten) reicht das 95%-Konfidenzintervall von 0,17 bis 1.

- *Studienpool*

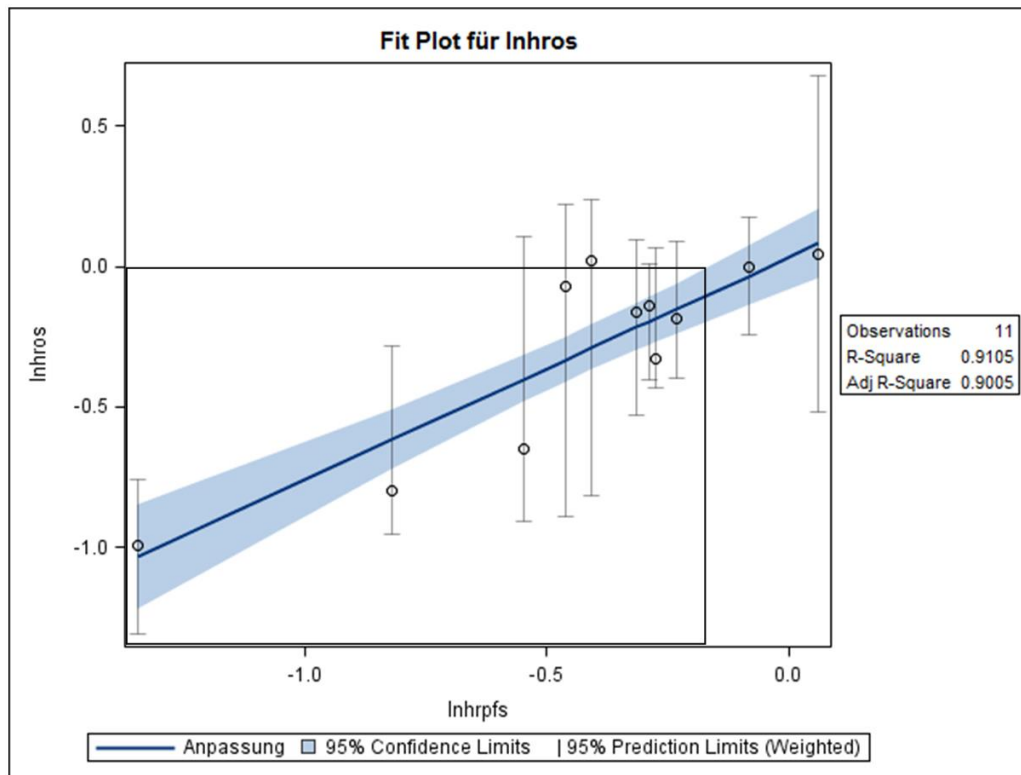
Desweiteren kritisiert das IQWiG die Berücksichtigung der BREAK3-Studie sowie die Nicht-Berücksichtigung der Middleton-Studie und schließt (ohne Angaben von Gründen) darüber hinaus den Intetutumab-5mg-Arm der O'Day-Studie aus. Die Middleton-Studie wurde im Dossier ausgeschlossen, da die Hazard Ratios nicht der üblichen Konvention folgend berichtet wurden und die einfache Bildung reziproker Werte zu einer Ungenauigkeit führen kann. Wenn man nun diesem vom IQWiG gewählten Ansatz bezüglich der BREAK 3 und der Middleton Studie folgt, resultiert ein Fallzahl-gewichteter Korrelationskoeffizient von 0,92, mit 95%-Konfidenzintervallgrenzen von 0,76 bis 0,97 (neue Berechnungen von GSK). Im Vergleich zum ursprünglich gewählten Ansatz (s. Tabelle 4-123 des Dossiers), bei dem der Korrelationskoeffizient 0,89 (mit 95%-KI [0,68; 0,97]) betrug, zeigt sich sogar eine leichte Erhöhung der Korrelation zwischen den PFS- und OS-Effekten.

- *Nichtanwendung des surrogat threshold effect (STE)-Ansatzes*

Die vom IQWiG vorgeschlagene Anwendung des surrogat threshold effect (STE)-Ansatzes führt bei diesem Studienpool zu einem Wert von 0,87 (neue Berechnungen von GSK), so dass sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben vorhersagen lässt, wenn man von PFS größer als 0,87 ausgeht. Unter Berücksichtigung der in der BREAK3-Studie beobachteten Unsicherheit des Effektschätzers, wie sie durch das 95% Konfidenzintervall [0,20; 0,61] (für die sekundäre Auswertung verblindeter Daten durch einen unabhängigen Beobachter) bzw. [0,18; 0,51] (für die primäre confirmatorische Analyse) angegeben ist, kann somit von einem signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben ausgegangen werden. Die Anwendung des STE-Ansatzes auf den – wie im Dossier beschriebenen – relevanteren Studienpool „Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover und Crossover Adjustierung gem. RPSFTM“ führt zu einem ähnlichen PFS-Schwellenwert von 0,84. Auch bei diesem Studienpool zeigt sich somit, dass auf Basis des in der BREAK3 beobachteten PFS-Effektes von einem signifikanten Effekt auf das Gesamt-

überleben ausgegangen werden kann.

Nach Anzahl der Patienten gewichtete lineare Regression basierend auf logarithmierten HRs für Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover und Crossover Adjustierung gem. RPSFTM (11 Wertepaare - mit Middleton 2000, ohne Hauschild 2012 (BREAK 3))



STE bei $\ln(\text{HR PFS}) = -0,17$ bzw. $\text{HR PFS} = 0,84$

- „Bei der Modellierung des Zusammenhangs der Effekte von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bleibt die Variabilität der zugehörigen Schätzwerte unberücksichtigt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 64).

Die Variabilität zwischen den einzelnen Studien wird durch die drei gewählten Ansätze zur Kalkulation eines gewichteten Korrelationskoeffizienten in angemessener und in allgemein anerkannter Form berücksichtigt. Beim ersten Ansatz erfolgt die Gewichtung auf Basis der Studienfallzahl. Dieser Ansatz gewährleistet, dass größere Studien ein größeres Gewicht für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erhalten als kleinere Studien. Da die Breite des Konfidenzintervalls (und somit die Variabilität des Schätzwertes) durch die Fallzahl beeinflusst wird, stellt die angewendete Methodik eine adäquate Berücksichtigung der Variabilität dar. Auch der vom IQWiG empfohlene und im Rahmen der Nutzenbewertung angewendete „STE-Ansatz“ beruht auf eben dieser Methodik (³¹Burzykowski, T.et al. 2006). Auch in anderen wissenschaftlichen Arbeiten zu Meta-Analysen basierend auf aggregierten Studiendaten wird diesem Ansatz gefolgt (³²Sidhu, R.et al. 2013), so dass dieser Ansatz als in der wissenschaftlichen Literatur üblich und anerkannt angesehen werden kann.

Darüber hinaus wurden noch zwei weitere Gewichtungs-Strategien angewendet, bei denen die Variabilität zwischen den einzelnen Studien berücksichtigt wurde. Die Gewichte basieren dabei auf den beiden im Rahmen von Meta-Analysen etablierten Modellen: „Fixed Effects Modell“ bzw. „Random Effects Modell“. Für beide Modelle wurden die Gewichte für den Surrogat-Endpunkt PFS in folgender Form angewendet: Die PFS-Effektschätzer aus den einzelnen Studien erhielten im Fixed Effects Model Gewichte, die proportional zum Inversen der Varianz sind. Im Random Effects Modell wird gemäß guter wissenschaftlicher Praxis eine Schätzung der Varianz zwischen den einzelnen Studien (Heterogenität) berücksichtigt (s. dazu ³³DerSimonian, Rebecca et al. 1986).

Somit wurden insgesamt drei etablierte Gewichtungs-Strategien angewendet, bei denen die Variabilität zwischen den Studienergebnissen jeweils adäquat berücksichtigt wurde.

- *„Der vom pU gewählte methodische Ansatz, das einfache lineare Modell, weist methodische Mängel auf“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 62).*

Der gewählte methodische Ansatz basiert auf einem Modell, das auf minimalen Voraussetzungen beruht. Es gab bei der Modellselektion keinen Grund, von diesem etablierten Ansatz abzuweichen. Bei einem nicht-linearen Modell hätte sich die Frage gestellt, welcher nicht-lineare Zusammenhang zwischen den PFS- und OS-Effekten hätte postuliert werden sollen. Auch beim Blick in die wissenschaftliche Literatur (s. z.B. ³²Sidhu, R.et al.

2013) zu diesem Thema stellt sich heraus, dass das einfache lineare Modell einen hohen Stellenwert genießt. So basiert auch das vom IQWiG in die Bewertung eingebrachte STE-Verfahren auf einem einfachen linearen Modell.

- *Zusammenfassende Bewertung der Surrogatvalidierung.*

Das IQWiG kommt zu folgender abschließenden Bewertung der Surrogatvalidierung:

„Selbst wenn die Unwägbarkeit des eingesetzten Modells außer Acht gelassen werden und allein die Situation mit der höchsten erreichten Korrelation betrachtet wird, liegt mit dem Schätzer 0,95 (95 %-Konfidenzintervall [0,83; 0,99]) keine hohe Korrelation vor. Als Anforderung für eine hohe Korrelation wurde auf Basis der Literatur eine untere Konfidenzintervallgrenze von mindestens 0,85 beschrieben [28].“ (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 62f).

Laut G-BA-Dossievorlage ist *„zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle ausreichend hoch sind“*. (³⁴GlaxoSmithKline (GSK) 2013).

Der Schwellenwert von 0,85 (für die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Korrelationskoeffizienten) wurde in einer Arbeit des IQWiG festgesetzt. Das IQWiG konstatiert aber, dass in der wissenschaftlichen Literatur kein Konsens über einen ausreichend hohen Schwellenwert für eine Validierung von Surrogatendpunkten besteht: *„In der biometrischen Literatur gibt es keine einheitliche klare Regelung zur Beurteilung der Korrelationen und damit der Validität. Es wird in den meisten Fällen nur unspezifisch eine „hohe“ Korrelation verlangt.“* (³⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011, S.71) Das IQWiG nennt in seinem Rapid Report zur Surrogatvalidierung in der Onkologie verschiedene mögliche in der Literatur diskutierte Schwellenwerte: Ein Schwellenwert von 0,9 wird einmal als ausreichend hoch, einmal als „excellent statistical validity“ bezeichnet. Der Schwellenwert von 0,75 wird in der Literatur als „very good statistical validity“ bezeichnet. Ein Korrelationskoeffizient von 0,7 wird als Vorschlag für eine Mindestanforderung für die Akzeptanz eines Surrogates bezeichnet (³⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011). Vor diesem Hintergrund erscheint der vom IQWiG in der Nutzenbewertung von Dabrafenib angesetzte Schwel-

lenwert von 0,85 für den unteren Rand des 95%-Konfidenzintervalls als sehr hoch angesetzt.

Diese Einschätzung wird unter anderem auch durch die bereits erwähnte aktuelle Arbeit (³²Sidhu, R. et al. 2013) belegt, in der – bei einer vergleichbaren Fragestellung: „*Evaluation of PFS as Surrogate endpoint for Survival in Chemotherapy and Targeted Agent Metastatic Colorectal Cancer*“ – ein Korrelationskoeffizient von 0,86 beobachtet wird; mit einem zugehörigen 95% Konfidenzintervall von 0,73 bis 0,92. Auf Grundlage dieser Korrelationsanalyse kommen die Autoren zu folgendem Schluss: „*This suggests that PFS remains a valid surrogate endpoint for OS with current treatment regimens in the mCRC setting.*“

Die im Rahmen der umfangreichen Korrelationsanalysen im Dabrafenib-Dossier berichteten gewichteten Korrelationskoeffizienten erreichen Werte, die in den meisten Fällen oberhalb von 0,90 liegen. Die entsprechenden Werte des unteren 95%-Konfidenzintervalls liegen bei 0,81 für die Analysen mit Studien ohne Crossover, bei 0,74 für Studien mit niedriger Crossover-Rate und bei 0,83 bei statistischer Adjustierung für Crossover. Die Vorschläge des IQWiG zum Ein- und Ausschluss bestimmter Studien (BREAK3, Middleton) aufgreifend, erreicht der Fallzahl-gewichtete Korrelationskoeffizient für das aus Sicht von GSK relevanteste Szenario „Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover und Crossover Adjustierung gem. RPSFTM“ den Wert 0,95, mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,83 bis 0,99.

Damit kann, vor dem Hintergrund der vom IQWiG zusammengestellten möglichen Schwellenwerte, die beobachtete Korrelation zwischen PFS und OS beim metastasierten Melanom als ausreichend hoch angesehen werden.

Im Bereich der Validierung von Surrogatendpunkten in anderen Indikationen im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptierten IQWiG und G-BA die Aussagekraft der Validität sogar bei nicht vorliegender statistischer Signifikanz. Als Beispiel seien die Nutzenbewertungen im Bereich der HIV-Therapie herangezogen. Das IQWiG schätzt den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ im Wesentlichen auch auf Basis einer Korrelation der Veränderungen des Risikos AIDS-definierender Erkrankungen/Tod zwar nicht als formal

validiert, aber als ausreichend valide an, um einen Zusatznutzen abzuleiten (³⁶Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012). Neben der biologischen Plausibilität und Arzneimittelstudien, die auf eine Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren und zu einer Verbesserung der Prognose der HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der AIDS-Erkrankung führten, wird vom IQWiG im Wesentlichen auf eine Analyse von Hughes verwiesen (³⁷Hughes, M. D. 2005). In der Untersuchung von Hughes zeigte sich ein deutlicher numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Zusammenhang von Surrogat- und patientenrelevanten Endpunkt, dennoch sieht das IQWiG Viruslast als ausreichend validen Surrogatendpunkt an. Der G-BA sah den Endpunkt „virologisches Ansprechen (Viruslast)“ im Anwendungsgebiet HIV/AIDS als patientenrelevant an (³⁸Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Hinsichtlich der CD4-Zahl zeigte sich in der Analyse von Hughes eine statistisch signifikante Korrelation mit AIDS-definierenden Erkrankungen/Tod, so dass das IQWiG diesen Surrogatendpunkt ebenfalls als ausreichend valide ansieht (³⁹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013). Der G-BA begründet die ausreichende Validität des Surrogatendpunktes CD4-Zahl mit der großen Bedeutung für die Diagnostik und Therapieplanung sowie der Planung und Ergebnisauswertung in klinischen Studien (⁴⁰Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2013). Das radiologische Ergebnis einer Tumoruntersuchung im Staging, das radiologisch bestätigte, objektive Ansprechen unter Therapie sowie die radiologisch bestätigte Tumorprogression sind ebenfalls von entscheidender Bedeutung für Diagnostik und Therapieplanung sowie für klinische Studien. Vor diesem Hintergrund im Bereich der Bewertung von Surrogaten bei HIV/AIDS ist es unverständlich, dass das IQWiG bei einer statistisch signifikanten Korrelation von mindestens 0,93 bei Fallzahlgewichtung, in den Studien, in denen keine bzw. nur eine geringe Verzerrung durch Crossover vorliegt bzw. für Crossover-Effekte statistisch korrigiert wurde (vgl. Tabelle 4-125 des Nutzendossiers Dabrafenib, (³⁴GlaxoSmithKline (GSK) 2013) PFS nicht als ausreichend valide für das Gesamtüberleben ansieht und die Korrelation nicht als hoch einschätzt.

In der Gesamtschau erscheinen die im Dossier und hier vorgelegten Analysen geeignet, um eine ausreichend hohe Korrelation und damit die Validität von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom zu belegen.

Die tabellarische Zusammenfassung im Anhang A stellt die weiteren Berechnungen zur Korrelation zwischen den Behandlungseffekten auf PFS und OS für diese Stellungnahme, die im Text weiter oben verwendet wurden, im Detail dar.

Crossover-Adjustierungen

Das IQWiG argumentiert zu den Crossover-Adjustierungen wie folgt: *„Eine Überprüfung sowie die Diskussion, ob die für die Cross-over-Adjustierung notwendigen, zum Teil starken Annahmen an die Daten erfüllt sind, fehlen in Modul 4 des Dossiers. Da keine Begründung für die getroffenen Modellannahmen der Cross-over-Adjustierung vom pU vorgelegt wurde, werden diese Sensitivitätsanalysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.“* (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.37)

Aufgrund des ethisch und regulatorisch notwendigen Crossovers sind die ITT-Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben hochgradig verzerrt. (s. dazu (⁴¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013). Um diese Verzerrung auszugleichen, existieren zahlreiche Crossover-Adjustierungsverfahren. Zu dieser Thematik heißt es in den Methoden von NICE (s. S46 in: ⁴²National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013) treffend:

“In RCTs, participants randomised to the control group are sometimes allowed to switch treatment group and receive the active intervention. In these circumstances, when intention-to-treat analysis is considered inappropriate, statistical methods that adjust for treatment switching can also be presented. Simple adjustment methods such as censoring or excluding data from patients who crossover should be avoided because they are very susceptible to selection bias. The relative merits and limitations of the methods chosen to explore the impact of switching treatments should be explored and justified with respect to the method chosen and in relation to the specific characteristics of the data set in question. These characteristics include the mechanism of crossover used in the trial, the availability of data on baseline and time-dependent characteristics, and expectations around the treatment effect if the patients had remained on the treatment to which they were allocated.”

Eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurde nicht vorgenommen.

Der Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib wird der indirekte Vergleich zwischen Dabrafenib (BREAK-3-Studie) und Vemurafenib (BRIM 3-Studie) zugrunde gelegt.

Zwischen den Studien BREAK-3 und BRIM 3 liegen Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika vor, die einen Einfluss auf die Prognose der Patienten und damit auf die Studienergebnisse haben können. Darüber hinaus fehlen notwendige Angaben zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen beider Studien. Des Weiteren bestehen deutliche Unterschiede in Hinblick auf die Behandlungsdauer, sowie den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für Dacarbazin, wofür neben anderen Ursachen gegebenenfalls auch Unterschiede in der Prognose der Patienten verantwortlich sein können. Insgesamt bewertet der G-BA die Unsicherheiten in der Datenlage zu den Endpunkten als zu gravierend, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit ausreichender Sicherheit feststellen zu können (s. Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 7 f.).

Darüber hinaus hat der G-BA die für den Endpunkt Gesamtüberleben vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur Crossover-Adjustierung mittels statis-

<p>Diesem internationalen methodischen Standard entsprechend wurden im Rahmen des Dossiers Adjustierungsverfahren angewendet. Die im Abschnitt 4.3.1.3.1.2 des Dossiers präsentierten Analysen zur Crossover Adjustierung des Endpunktes Gesamtüberleben basieren – wie im Dossier auf Seite 88 beschrieben - im wesentlichen auf zwei Arbeiten von Latimer (⁴³Latimer, N.et al. 2013) (für Datenschnitt 25. Juni 2012), (⁴⁴Latimer, N.et al. 2013) (für Datenschnitt 18. Dezember 2012).</p> <p>Die beiden Arbeiten waren als Referenzen zum Modul 4 kenntlich gemacht und stellen somit einen Bestandteil des Moduls 4 dar. Somit ist der formale Mangel („fehlen in Modul 4 des Dossiers“) nicht gerechtfertigt. Das IQWiG hat zusätzlich einen Brief an GSK gesendet, um sämtliche Informationen aus Modul 5 verwenden zu dürfen (⁴⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013). GSK hat von seinem Widerspruchsrecht kein Gebrauch gemacht und diese Informationen dadurch dem IQWiG für seine Bewertung zur Verfügung gestellt.</p> <p>In der Arbeit (⁴⁴Latimer, N.et al. 2013) findet sich eine ausführliche Diskussion mit den zugrundeliegenden Annahmen (in den Abschnitten 4.3) – dazu heißt es in der Executive Summary: <i>„We recognise that these methods make important assumptions about the commonality of the treatment effect over time and we attempt to assess the plausibility of this assumption based upon trial data – we find that currently there is not strong evidence against the “common treatment effect” assumption (defined in Section 2.1) in the BREAK-3 trial (see Section 4.1), although this is subject to substantial uncertainty.”</i></p>	<p>tischer Verfahren nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da diese auf Annahmen beruhen, deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden kann.</p> <p>Formal stellt entsprechend der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) eine Anforderung an das Dossier dar, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 zur Verfügung gestellt werden (§ 9 Abs. 3 VerfO). Entsprechend enthält die Veröffentlichung die Grundlagen, auf die sich die Bewertung stützt (§ 10 Abs. 2 S. 2 VerfO).</p>
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Nicht-Berücksichtigung des EQ-5D (nur die Funktionsskalen des EORTC QLQ C30 wurden berücksichtigt)</p> <p>In die Bewertung der gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 einbezogen, da das IQWiG bezüglich der vorliegenden Ergebnisse der durch den EQ-5D erhobenen Lebensqualität, folgende Feststellung getroffen hat: <i>„Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über das generische Instrument EQ-5D lagen keine bewertbaren Ergebnisse vor“.</i> (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.18).</p> <p>Wie in 2.7.2.4.3 vom IQWiG ausgeführt, wird der EQ-5D vom IQWiG als grundsätzlich</p>	<p>Vor dem Hintergrund der neu gefassten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib wurde der Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleichs von Dabrafenib (BREAK-3-Studie) gegenüber Vemurafenib (BRIM 3-Studie) für den Endpunkt „Lebensqualität“ wie folgt bewertet:</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der BREAK-3-Studie mit anderen Instrumenten erhoben</p>

valide und für die Nutzenbewertung relevant bezeichnet. Auch lagen, entgegen der Darstellung des IQWiG, alle erhobenen und aggregierten Daten des EQ-5D und ihre Auswertungen in Modul 4 (³⁴GlaxoSmithKline (GSK) 2013, Tabellen 4-35, 4-36) und als Referenz (⁴⁶GlaxoSmithKline (GSK) 2012, Tabelle 9.0065 - 9.0081), die Bestandteil des Modul 4 ist, vor. Die dargestellten Ergebnisse des EQ-5D umfassen sowohl die deskriptive Auswertung der visuellen Analogskala und des Summscores durch Median und mittlere Werte, die mittleren/medianen Veränderungen zu Studienbeginn, sowie die Mittelwertsdifferenzen der Veränderungen zu Studienbeginn aus einer multivariaten Analyse (Mixed-Model Repeated Measures (MMRM) Analyse) für alle erhobenen Zeitpunkte. Auch alle Einzelergebnisse der 5 kategorialen Dimensionen des EQ-5D zu allen Erhebungszeitpunkten lagen im Anhang zu Modul 4 vor.

Laut IQWiG kann der validierte und für die Auswertung des EQ-5D allgemein anerkannte Indexwert (in der IQWiG Bewertung als Summscore bezeichnet) „*nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden.*“ (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.51). Darüber hinaus hat das IQWiG aber keine nach seinen Kriterien geeigneten Auswertungsmethoden des EQ-5D benannt. Diese Ablehnung des EQ-5D widerspricht der allgemein anerkannten Auswertung des validierten EQ-5D mittels des Indexwertes, sowie beispielsweise der G-BA Bewertung von Ivacaftor vom 15. November 2012 (⁴⁷Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012) in der die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Veränderung des EQ-5D Indexwertes, im Vergleich zum Studienbeginn, bewertet wurde. („*Der EQ-5D gilt als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität. Eine Verwendung dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Erhebung der Lebensqualität durch den CFQ-R ist wünschenswert.*“ (⁴⁷Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012, S.10)). Eine solche Kombination aus indikationsspezifischem, EORTC QLQ C30, und generischem Fragebogen, EQ-5D, wurde für die Bewertung der Lebensqualität im Dossier zu Dabrafenib vorgelegt.

Die vorgelegten kategorialen Daten der 5 Dimensionen des EQ-5D wurden aufgrund des geringen Teils der einbezogenen Patienten vom IQWiG abgelehnt, wodurch die Lebensqualitäts- bzw. Gesundheitszustandsbeurteilung der Mehrheit der Patienten (etwa 62%) komplett unberücksichtigt bleibt. Die Ergebnisse des EORTC QLQ C30 wurden dagegen, bei ähnlich hoher Patientenbeteiligung, für die Bewertung verwendet („*Aufgrund der Datenverfügbarkeit und hinreichender Validität der Daten werden für die Bewertung die Auswertungen des 2. Datenschnitts verwendet.*“(¹Institut für Qualität und

(EORTC QLQ C30, EQ-5D), als in der BRIM 3-Studie (FACT-M). Ein indirekter Vergleich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Daher liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.50)). Die Ablehnung der EQ-5D Daten stellt somit eine in den Nutzenbewertungen insgesamt inkonsistente Vorgehensweise und Nichtberücksichtigung von patientenrelevanter Evidenz dar.

Die Ergebnisse der EQ-5D visuellen Analogskala und des Indexwertes, für die vom IQWiG für die Lebensqualitätsdaten des EORTC QLQ C30 bewertete Veränderung von Studienbeginn zu Woche 15, bestätigen die Ergebnisse des EORTC QLQ C30. Unter der hochwirksamen Therapie mit Dabrafenib kommt es, im Vergleich zu der als allgemein gutverträglich eingeschätzten Vergleichstherapie Dacarbazin, zu keiner Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Anhang B).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle Daten zu den im Rahmen der Studie erhobenen patientenberichteten Endpunkten, EORTC QLQ C30 und EQ-5D, im Dossier vollständig dargestellt und nach guter statistischer Praxis adäquat ausgewertet wurden.

Für die Darstellung im Dossier wurden die Daten des 2. Datenschnittes vom 25. Juni 2012 ausgewählt, da zu diesem Zeitpunkt reifere und insbesondere für Erhebungen bei „Krankheitsprogression“ und „30 Tage nach Krankheitsprogression“ auch eine größere Anzahl an Daten vorlagen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität: Nicht-Berücksichtigung der Zeitpunkte Woche 6, Woche 12, und Krankheitsprogression

Sowohl bei der Bewertung der Morbidität, als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC QLQ C30, wurde vom IQWiG, ohne dies zu begründen, nur die Veränderung von Studienbeginn zur Woche 15 herangezogen. Damit ist die Bewertung unvollständig. Die Veränderungen zu den beiden anderen Zeitpunkten unter Therapie, Woche 6 und Woche 12, sowie zu Krankheitsprogression blieben unberücksichtigt. Zu den beiden Zeitpunkten unter Therapie hat, gemäß Studienplan, jeweils ein Tumorstaging der Patienten stattgefunden, womit die Werte dieser beiden Zeitpunkte einen direkten Bezug zur Wirksamkeit der Therapien haben. Die Daten die zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression erhoben wurden, geben einen Hinweis auf die Bedeutung, die ein späterer Progress für die Patienten hat.

Die Veränderungen zu allen erhobenen Zeitpunkten wurden für alle Skalen des EORTC QLQ C30 im Modul 4 (³⁴GlaxoSmithKline (GSK) 2013, Tabellen 4-30 – 4-32) und im Anhang des Modul 4 (⁴⁶GlaxoSmithKline (GSK) 2012, Tabelle 9.0065 - 9.0081) vorgelegt.

Vor dem Hintergrund der neu gefassten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib wurde der Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleichs von Dabrafenib (BREAK-3-Studie) gegenüber Vemurafenib (BRIM 3-Studie) für den Endpunkt „Morbidität“ wie folgt bewertet:

Die Krankheitssymptomatik wurde in der BREAK-3-Studie mit anderen Instrumenten erhoben (EORTC QLQ C30-Symptomskalen), als in der BRIM 3-Studie (Schmerz, erhoben mittels einer visuellen Analogskala). Ein indirekter Vergleich hinsichtlich der Krankheitssymptomatik wurde vom pharmazeutischen Unter-

Für den Vergleich der Therapien sind auch die Zeitpunkte zu Woche 6 und Woche 12 von Bedeutung. In Woche 6, dem Zeitpunkt für den die meisten Daten vorliegen, fand das erste Tumorstaging statt. Bei 25% der Patienten im Dacarbazin-Arm wurde bereits zu diesem Zeitpunkt ein Progress (unteres Quartil der Zeit bis zum Progress: 1,4 Monate) festgestellt. In Woche 12, dem Zeitpunkt des zweiten Tumorstagings, hatten bereits die Hälfte der mit Dacarbazin behandelten Patienten (mediane Zeit bis zum Progress: 2,7 Monate) einen Progress.

Die nicht bewerteten Veränderungen zu Woche 6 und Woche 12 zeigen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten in beiden Behandlungsarmen für 4 der 5 Funktionsskalen und die Gesamtlebensqualität eine vergleichbare Lebensqualität. Für die emotionale Funktion zeigte sich, wie im Dossier beschrieben, ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib (siehe Anhang C).

In Bezug auf die Lebensqualität ergeben sich damit geringe Vorteile für Dabrafenib in der Kategorie „Emotionale Funktion“ gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin. Die Therapie mit Dabrafenib erfolgt somit unter Erhalt bzw. in einzelnen Kategorien tendenziell verbesserter Lebensqualität.

Zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression waren alle für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Funktionsskalenwerte für beide Behandlungsarme im Vergleich zu Studienbeginn verschlechtert. Dies unterstreicht die patientenrelevante Bedeutung einer verlängerten Zeit bis zum Progress durch Dabrafenib.

Bezüglich der Morbidität, gemessen durch die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ C30, zeigte sich für die Veränderungen zu Woche 6 und Woche 12 ein ähnliches Bild mit überwiegend vergleichbarer Morbidität in beiden Behandlungsarmen. Bei „Durchfall“ an Woche 6 und 12, „Erbrechen/Übelkeit“ an Woche 12, sowie für „Appetitverlust“ an Woche 12 zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib.

Für „Erbrechen/Übelkeit“ ergab sich über den gesamten Therapieverlauf bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression ein konsistenter Vorteil für Dabrafenib, der an Woche 12 und Woche 15 auch statistisch signifikant war. Mit dem signifikanten Unterschied an Woche 12 zugunsten von Dabrafenib lag auch ein relevanter Effekt vor. Mit einem Hedge's g für den Gruppenunterschied von -1,40 (95% KI: [-1,908; -0,899], $p < 0,0001$) (neue Berechnungen von GSK), liegt der gemessene Effekt mit seinem Konfidenzinter-

nehmer nicht vorgelegt. Daher liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Krankheitssymptomatik vor.

<p>vall deutlich unter der Irrelevanzschwelle des IQWiG von -0,2, womit ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden kann (siehe Anhang D).</p> <p>Beim Vergleich der Veränderungen von Studienbeginn zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zeigte sich in beiden Behandlungsarmen, wie auch für die Lebensqualität, auch für die Morbidität gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ C30, mit nur einer Ausnahme für „Durchfall“ im Dabrafenib-Arm, eine Verschlechterung.</p> <p>Die Verschlechterung sowohl der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch der Morbidität unterstreicht die patientenrelevante Bedeutung einer verlängerten Zeit bis zum Progress, der durch eine Therapie mit Dabrafenib erreicht wird.</p>	
<p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-berücksichtigte UEs <p>Die folgenden Endpunkte zu Nebenwirkungen bzw. „Schadenendpunkten“ blieben in der Nutzenbewertung des IQWiG gänzlich unberücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate der UEs - UEs, die zur Behandlungsunterbrechung/Dosismodifikation führen - UEs, die zum Tode führen - Arzneimittelbedingte (schwerwiegende) UEs <p>Die Gesamtrate der UE wurde aufgrund „nicht-patientenrelevanter“ Ereignisse, die in diesem Endpunkt potenziell beinhaltet sind, nicht in die Bewertung einbezogen. Diese Vorgehensweise erscheint im Hinblick auf die bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung inkonsistent. Es findet sich keine Erläuterung auf welche nicht-patientenrelevanten Ereignisse das IQWiG sich hier bezieht, noch erscheint es im Sinne der Standards der evidenzbasierten Medizin korrekt, vorliegende Evidenz nicht in die Bewertung einzubeziehen.</p> <p>Mit der Begründung, „eine direkte Patientenrelevanz“ der UEs, die zur Behandlungsunterbrechung/Dosismodifikation führen, sei „nicht erkennbar“ bleibt auch dieser Endpunkt vom IQWiG ohne weitere Begründung oder Evidenz unberücksichtigt. Dies ist aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht unverständlich. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt einer Resistenzentwicklung der Krebserkrankung, die in der Regel zur Wirkungslo-</p>	<p>Vor dem Hintergrund der neu gefassten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib wurde der Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleichs von Dabrafenib (BREAK-3-Studie) gegenüber Vemurafenib (BRIM 3-Studie) für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ wie folgt bewertet:</p> <p>Die Studienarme der vorgelegten Studien BREAK-3 und BRIM 3 unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der jeweiligen Behandlungsdauer. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der BREAK-3-Studie 4,9 Monate im Dabrafenib-Arm und 2,8 Monate im Dacarbazin-Arm, in der BRIM 3-Studie 3,1 Monaten im Vemurafenib-Arm und 0,76 im Dacarbazin-Arm. Für beide Studien ist jeweils von einer Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zuungunsten des Verums auszugehen. Da die Verzerrung für die einzelnen Studien nicht bewertet werden kann, kann für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beurteilt werden. Es liegen daher für den</p>

sigkeit der Therapie führt, ist die Durchführung einer medikamentösen Therapie möglichst ohne Dosisreduktionen oder Unterbrechungen ein Kardinalprinzip der onkologischen Arzneimitteltherapie. Das Schrifttum zur Bedeutung der Dosisintensität in der onkologischen Behandlung füllt Bände, bei vielen Tumoren ist ein direkter Einfluss der Dosisintensität auf das Behandlungsergebnis nachgewiesen (⁴⁸DeVita, V. et al. 2008). Da in der onkologischen Therapie – insbesondere bei zielgerichteten Therapien – die Erhaltung der relevanten Wirkspiegel für eine kontinuierliche Blockade des Targets zur Unterdrückung des Tumorwachstums angestrebt wird, um die maximale Wirksamkeit der Therapie und somit den maximalen Nutzen für den Patienten zu erzielen, kann aus Sicht von GSK hier die Patientenrelevanz nicht gänzlich abgesprochen werden.

Die Kategorie „**UEs, die zum Tod führen**“, wurde ebenfalls nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da diese UEs aus Sicht des IQWiG *„bereits durch die Darstellung der schweren Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie das Gesamtüberleben abgebildet“* (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 52) sind. Aus Sicht von GSK sind UEs, die potenziell zum Tod führen, nun äußerst patientenrelevant und es verwundert, dass diese keine explizite Betrachtung in der Nutzenbewertung finden. Sicherlich gehen UEs, die zum Tode führen, in die genannten Parameter (schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 bzw. Gesamtüberleben) mit ein, jedoch ergibt sich hier aus Sicht von GSK eine erhebliche Unschärfe durch die „Vermischung“ mit UEs geringerer Schweregrade (Grad 3 und 4) bzw. tumorbedingten Sterbefällen.

Die Nicht-Berücksichtigung der **arzneimittelbedingten (schwerwiegenden) UEs** in der Nutzenbewertung begründet das IQWiG damit, dass *„die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird“*. (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 53). Dieses Vorgehen ist schwer nachvollziehbar, da UEs, bei denen von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ausgegangen wird (sogenannte „adverse drug reactions“) letztlich die Basis für die Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörden und die in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen des Arzneimittels bilden (siehe (²European Medicines Agency (EMA) 2013) und (⁴⁹Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013)). Gerade auf die „patientenrelevanten häufigen Nebenwirkungen“ aus der Fachinformation zu Dabrafenib bezieht sich das IQWiG allerdings im Zusammenhang mit der Bewertung von UEs von besonderem Interesse (s. unten), was wiederum darauf schließen lässt, dass die arzneimittelbedingten UEs für die Nutzenbewertung doch von Bedeutung sind. Die Bewertung des kausalen Zusammenhangs der

Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus wären Vorteile, die sich gegebenenfalls hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen, vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten und fehlenden Nachweise insbesondere zur Mortalität, aber auch zur Morbidität in der Gesamtabwägung der Ergebnisse nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib geeignet.

UEs mit der Studienmedikation durch den Prüfarzt ist in klinischen Studien Standard (⁵⁰Europäische Kommission (EC) 2001).

Bei der Bewertung der „**UEs von besonderem Interesse**“ weicht das IQWiG vom Vorgehen im Dossier ab. Im Dossier wurden die a priori definierten UEs von besonderem Interesse im Zusammenhang mit Dabrafenib ausgewertet, basierend auf MedDRA Preferred Term (PT)-Ebene. Die im Studienprotokoll präspezifizierte Auswahl der UEs basiert auf Ereignissen, die als Klasseneffekte von BRAF-Inhibitoren bekannt sind und/oder für deren Relevanz Hinweise aus klinischen oder präklinischen Studien existieren. Das IQWiG zieht für die „*Festlegung der patientenrelevanten häufigen Nebenwirkungen*“ im Gegensatz dazu post-hoc definierte Kategorien auf Ebene der MedDRA Systemorganklassen (SOCs) aus der Fachinformation heran (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 52). Wie oben bereits beschrieben basieren die in der Fachinformation gelisteten Nebenwirkungen mitunter auf der Einstufung des kausalen Zusammenhangs des Prüfarztes, was an anderer Stelle der Nutzenbewertung vom IQWiG als „*nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird*“ (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 53). Zum anderen ergibt sich durch die Verwendung der SOCs anstelle der PTs eine erhebliche Unschärfe. Beispielsweise schließt die SOC „Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“, wie bereits dem Namen zu entnehmen ist, sowohl gutartige als auch bösartige Tumore ein. Etwa das kutane Plattenepithelkarzinom, ein bösartiger Tumor der Haut und eine als Klasseneffekt der BRAF-Inhibitoren anerkannte Nebenwirkung, wird bei diesem Vorgehen subsummiert gemeinsam mit gutartigen Neubildungen wie Papillomen oder Warzen. Aus Sicht von GSK geht das Vorgehen des IQWiG somit mit einem erheblichen Informationsverlust einher und ist auch aufgrund mangelnder Transparenz in der Darstellung des Vorgehens nicht nachvollziehbar.

- **Zusatzanalysen auf Schadenseite (gemäß Tab. 11) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeit**

„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 Behandlungsarmen (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.“ (1Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.5).

Die von GSK vorgelegten Daten zu den Nebenwirkungsendpunkten basieren auf dem Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Die entsprechenden Anteile werden zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen. Bei diesem Vergleich gehen die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen nicht ein. Das von GSK gewählte Vorgehen führt zu einer Betrachtung zuungunsten von Dabrafenib – darauf wird auch im Dossier und im IQWiG-Bericht hingewiesen.

Es gibt in der statistischen Literatur zwar eine ganze Reihe von Verfahren, die die Unterschiede in den Beobachtungszeiten berücksichtigen – allerdings (noch) keinen etablierten Standard. Bei den vom IQWiG geforderten „Effektmaße(n), die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt werden“ (1Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.45) ist leider unklar, welche Verfahren vom IQWiG als adäquat angesehen werden. Das IQWiG wendet zwar mit dem IDR (Inzidenzdichteverhältnis, Incidence Density Ratio) ein alternatives Verfahren an, versieht dies aber mit folgendem Hinweis: „Aufgrund der Unsicherheit dieser Approximation muss jedoch auch für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.“ (1Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.46).

Die vom IQWiG für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ exemplarisch durchgeführte Berechnung eines IDR entspricht einer nachträglichen Gewichtung der Effektmaße, die auf den naiven Proportionen beruhen – wobei die Gewichte dem Verhältnis der unterschiedlich langen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen entsprechen. Diesem Ansatz folgend wurden für alle UE-Endpunkte (einschließlich der vom

IQWiG neu definierten „Häufigen UEs“) entsprechende Analysen durchgeführt, bei denen die unterschiedlich langen Behandlungsdauern berücksichtigt werden. Diese Ergebnisse sind im Anhang E aufgeführt.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsarmen zeigt sich somit hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen folgendes Bild bezüglich des Zusatznutzens:

Endpunkt	Zusatznutzen
Gesamtrate UE	Geringerer Schaden
UEs, CTCAE-Grad ≥ 3	Geringerer Schaden
SUEs	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
SUEs, die zum Tod führten	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UEs, die zum Therapieabbruch führten	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UEs, die zur Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UEs, die zur Dosisanpassung führten	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Arzneimittelbedingte UEs	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Arzneimittelbedingte SUEs	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UEs von besonderem Interesse (von GSK präspezifizierte Kategorien)	
Kutanes Plattenepithelkarzinom	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Aktinische Keratose	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Keratoakanthom	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Behandlungsbedingte Malignome	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Fieber	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

Abnormale Auswurfraction	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Herzklappenveränderungen	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Uveitis	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Neutropenie (nur SUEs oder UEs mit Schweregrade 3 oder 4)	Geringerer Schaden	
Nierenversagen	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Häufige UEs (vom IQWiG post-hoc definierte Kategorien)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Größerer Schaden	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Geringerer Schaden	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Erkrankungen des Nervensystems	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Größerer Schaden	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Untersuchungen	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Geringerer Schaden	

Psychiatrische Erkrankungen	Geringerer Schaden	<p>Unter Berücksichtigung der durchschnittlich längeren Behandlungsdauer im Dabrafenib-Arm deutet sich für zwei Kategorien ein potenziell größerer Schaden im Dabrafenib-Arm an. Es handelt sich dabei um die vom IQWiG post-hoc eingeführten SOCs „Erkrankungen der Haut“ und „Gutartige und bösartige Neubildungen“. Die darin subsummierten Nebenwirkungen stellen im Wesentlichen bekannte Klasseneffekte der selektiven BRAF-Inhibitoren dar (wie z.B. Hyperkeratosen, Papillome, Plattenepithelkarzinome der Haut), die im Rahmen einer regelmäßigen dermatologischen Untersuchung und der Verlaufskontrolle der Tumorerkrankung gut monitorier- und behandelbar sind. Dem gegenüber stehen sechs Kategorien, für die sich in dieser Analyse für Dabrafenib ein geringerer Schaden ergibt (Gesamtrate der UEs, UEs von CTC-Grad ≥ 3, Neutropenie, Gastrointestinale UEs, Erkrankungen des Blut-/Lymphsystems, Psychiatrische Erkrankungen). Insgesamt kann somit im Vergleich zur zVT Dacarbazin von einem geringeren Schaden bzw. Zusatznutzen für Dabrafenib ausgegangen werden.</p>
<p>Nicht-Berücksichtigung des indirekten Vergleichs zu Vemurafenib zum Vergleich innerhalb der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren</p>		<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Dabrafenib berücksichtigt wurden:</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. März 2014 mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zum indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib beauftragt.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG (Nachbeauftragung) wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. März 2014 beraten.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der neu fest-</p>

<p>entwickelt haben, was mit den deutschen Leitlinien übereinstimmt (⁵¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012;⁵²Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Mehr als die Hälfte der Patienten mit einem BRAF-mutierten Melanom werden relativ kurz nach Einführung der BRAF-Inhibitoren mit solchen behandelt. Dacarbazin stellt für diese Patienten nur noch eine nachrangige Reservemedikation dar. Von Seiten des G-BA wurde u.a. aufgrund der Unsicherheiten in der Datenlage (⁵¹Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012) zu Vemurafenib allerdings Dacarbazin als zVT festgelegt. Im vorgelegten Dossier ist GSK dieser Vorgabe gefolgt, wie es das Verfahren vorsieht. Um jedoch darüber hinaus die für die Therapieentscheidung im klinischen Alltag äußerst relevante Fragestellung zu adressieren, ob ein Zusatznutzen oder ggf. Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib, dem zweiten im Markt verfügbaren BRAF-Inhibitor existiert, wurde der indirekte Vergleich als zusätzliche Evidenz vorgelegt. Dieser Vergleich schließt sowohl Parameter auf der Nutzen- sowie der Schadenseite ein, und ermöglicht somit eine Einordnung innerhalb der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren für die Auswahl der besten vorhandenen Therapien aus der Patienten- und GKV-Perspektive.</p> <p>Da auch im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung durch die G-BA-Geschäftsstelle spezifische Details zum vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nachgefragt wurden, geht GSK davon aus, dass die vorgelegte Evidenz zur Einordnung des Stellenwerts von Dabrafenib im Therapiegebiet für den G-BA zur Beschlussfassung von Relevanz ist. Aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der Evidenz zum indirekten Vergleich im IQWiG-Bericht bleiben klinische relevante Unterschiede zwischen den beiden Substanzen, beispielsweise hinsichtlich der Photosensitivität, damit unberücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von GSK ist der adjustierte indirekte Vergleich wie folgt zu bewerten: In Bezug auf die Wirksamkeit ergeben sich im adjustierten indirekten Vergleich der Phase III-Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Dabrafenib und Vemurafenib. Dabrafenib zeigte bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Vorteile, insbesondere hinsichtlich der Lichtempfindlichkeit (Phototoxizität). Die bei der Therapie mit Vemurafenib sehr häufig auftretende Lichtempfindlichkeit kann extrem belastend für den Patienten sein und zu Einschränkungen im Alltagsleben führen, so dass ein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib konstatiert werden kann.</p>	<p>gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Dossierbewertung, sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p>
<p>Nicht-Berücksichtigung der BREAK-MB Studie</p>	

Im Dossier wurden zusätzlich zur pivotalen Studie BREAK-3 die Daten zur Wirksamkeit von Dabrafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen vorgelegt (Phase II-Studie BREAK-MB). Dieses Patientenkollektiv mit äußerst ungünstiger Prognose und hohem therapeutischen Bedarf ist in der Regel aus Zulassungsstudien ausgeschlossen. Die BREAK-MB Studie bot damit Patienten mit Hirnmetastasen, die sich aufgrund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Ausbreitung des Tumors ins Gehirn nicht für die Teilnahme an der BREAK-3-Studie qualifizierten, eine Möglichkeit parallel zur laufenden Zulassungsstudie von der Therapie mit Dabrafenib zu profitieren.

Aus Sicht des IQWiG sind die Ergebnisse der Studie BREAK-MB „für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant“ (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.56). Das IQWiG beurteilt wie folgt: „Die Notwendigkeit des Vorliegens valider Evidenz für die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen wird nicht infrage gestellt. Aussagen zum Zusatznutzen aus einer einarmigen Studie sind allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, sind aber hinreichende Daten für einen Vergleich mit einem geeigneten Komparator notwendig. Diese legt der pU nicht vor.“ (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S. 55)

Dacarbazin, die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet, ist in diesem speziellen Patientenkollektiv nicht als Standard zu betrachten; ein direkter oder indirekter Vergleich ist daher nicht sinnvoll bzw. aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht durchführbar. Da bei Patienten mit Hirnmetastasen eines Melanoms keine allgemein anerkannte Standardtherapie etabliert ist, wird im Einzelfall und in Abhängigkeit von weiteren Faktoren, wie intra- und extrakranieller Ausbreitung der Erkrankung, Symptomatik, Begleiterkrankungen und Allgemeinzustand des Patienten, entschieden, ob eine chirurgische oder radiologische Therapie (stereotaktische Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung), eine systemische Therapie oder eine rein supportive Therapie indiziert ist.

Mit bisher verfügbaren systemischen Therapieoptionen, darunter auch nicht für die Therapie des metastasierten Melanoms zugelassenen Zytostatika wie Temozolomid oder Fotemustin wurden Ansprechraten von etwa 5% bzw. bis zu 16% für Ipilimumab erzielt (¹⁶Avril, M. F.et al. 2004;¹⁷Schadendorf, D.et al. 2006;⁵³Margolin, K.et al. 2012); das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Hirnmetastasen lag bisher

Aussagekräftige Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen lagen nicht vor.

<p>bei 3-5 Monaten (⁵⁴Garbe, C.et al. 2012;¹⁷Schadendorf, D.et al. 2006;⁵⁵Vecchio, Stefania et al. 2013).</p> <p>Aus Sicht von GSK stellen die mit Dabrafenib erzielten deutlich höheren Ansprechraten (31-39%) sowie das deutlich längere Gesamtüberleben mit im Median 7,2-7,6 Monaten bei Patienten mit V600E-Mutation für dieses Patientenkollektiv mit Hirnmetastasen eine dramatische Verbesserung in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu bisher verfügbaren Therapieoptionen dar. Im November 2013 veröffentlichte Daten einer Studie zu Vemurafenib unterstützen ebenfalls die Wirksamkeit von selektiven BRAF-Inhibitoren bei Patienten mit Hirnmetastasen eines BRAF-V600 positiven Melanoms (⁵⁶Kefford, R.et al. 2013).</p>	
<p>Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms</p> <p>Das IQWiG führt auf Basis der im Dossier dargestellten epidemiologischen Kennzahlen eine Neu-Berechnung durch und kommt dabei auf eine GKV-Zielpopulation von 1055 Patienten; während die drei im Dossier dargestellten epidemiologische Szenarien zu Zahlen von 921, 1381 bzw. 1772 Patienten in der GKV-Zielpopulation geführt haben.</p> <p>Im Rahmen der IQWiG Dossierbewertung zu Vemurafenib (vom 11.12.2013) kommt das Institut zu dem Schluss, dass „eine GKV-Zielpopulation von 1913 Patienten als Obergrenze“ (⁴¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, S.22) angesehen werden kann.</p> <p>Im Rahmen der IQWiG Dossierbewertung zu Vemurafenib (vom 13.6.2012) „schätzt das Institut den Anteil der GKV-Zielpopulation mit BRAF-V600-Mutation auf <u>1382</u> als Untergrenze“ (⁵⁷Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012, S.58).</p> <p>Die unterschiedlichen Patientenzahlen belegen die Unsicherheit bezüglich der epidemiologischen Datenlage in Deutschland. Die von GSK ins Dossier eingebrachte Spanne von 921 bis 1772 Patienten deckt die tatsächliche Patientenzahl mit hinreichender Genauigkeit ab.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 GKV-Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 GKV-Patienten für die Zielpopulation.</p>
<p>Medizinisch-fachlicher Berater/Patientenvertreter</p> <p>Zur Einbindung externer medizinisch-fachlicher Berater und Patientenvertreter ist anzu-</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Dabrafenib keine Änderung.</p>

<p>merken, dass lediglich ein Berater befragt wurde, seine Angaben nicht veröffentlicht wurden und der Berater nicht in die Erstellung des Bewertungsberichtes einbezogen wurde. Die Beschränkung auf eine einzelne externe Meinung birgt – ohne dies im Einzelfall beurteilen zu können und zu wollen – immer die Gefahr einer nicht dem überwiegenden Meinung der medizinischen Wissenschaft und Praxis entsprechenden Einzelmeinung. Die fehlende Transparenz durch die fehlende Darstellung der Antworten des Beraters unterbindet die Möglichkeit darauf im Stellungnahmeprozess eingehen zu können. Es ist daher auch unklar, in wie weit die Bewertung des IQWiG von der Meinung des Beraters abweicht, vor allem, da der Berater nicht in die Bewertung einbezogen wurde.</p> <p>Um die Nutzenbewertung auf Basis einer repräsentativen medizinisch-fachlichen Beratung zu gewährleisten, wäre zu fordern, dass das IQWiG in zukünftigen Bewertungen eine breitere Meinungsbildung, z.B. über Delphi-Panels oder Einbindung der relevanten Fachgesellschaften, im vorliegenden Indikationsgebiet z.B. der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft oder der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, vornimmt und die externen Berater auch in Fragen der Dossierbewertung mit einbezieht. Eine höhere Transparenz über die Angaben der Berater wäre angezeigt.</p> <p>Darüber hinaus bleibt unklar, weshalb keine Rückmeldung von Patientenvertretern/-organisationen in die Dossierbewertung einging. Insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Patientenrelevanz und der ethischen Aspekte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wären Patientenvertreter prädestiniert dies zu beurteilen.</p>	
<p>Schlussfolgerung</p> <p>GSK ist der Ansicht, dass die im Nutzendossier vorgelegte Evidenz in ihrer Gesamtheit einen überzeugenden Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Dabrafenib gegenüber Dacarbazin bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom zeigt.</p> <p>Dies wird unterstützt durch die vorgelegten Nutzenvorteile von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib, dem bereits ein beträchtlicher Zusatznutzen attestiert wurde.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib wurde neu gefasst.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erfolgt daher nicht.</p>

Anhang A

Ergebnisse der metaanalytischen Korrelationsanalysen – auf Basis der Daten aus den 12 Primärpublikationen (14 Wertepaare – mit Middleton 2000, ohne Hauschild 2012 (BREAK 3))

Zugrundeliegende Publikationen (Volltexte liegen im Modul 5 des Nutzendossier vor)	Patientenanzahl	Gewichtung	R ^a	95% KI für R	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Cui 2013 Robert 2013 Flaherty 2012 Hersh 2012 Chapman 2011 O'Day 2011 ^b Patel 2011 Robert 2011 Kefford 2010 McDermott 2008 Bedikian2006 Middleton 2000	4471	Fallzahl	0,92	0,76	0,97
		Fixed Effect	0,86	0,62	0,96
		Random Effect	0,72	0,31	0,91
^a gewichteter Korrelationskoeffizient ^b Bei dieser Publikation werden 3 Vergleiche von Intetumumab zu DTIC berichtet. Es handelt sich um eine vierarmige Studie mit den Behandlungsarmen Intetumumab 10 mg/kg, Intetumumab 5 mg/kg, DTIC+ Intetumumab 10mg/kg, DTIC.					

Ergebnisse weiterer metaanalytischer Sensitivitäts-Korrelationsanalysen zur Crossover Thematik (11 Wertepaare - mit Middleton 2000, ohne Hauschild 2012 (BREAK 3))

Szenario	Zugrundeliegende Publikationen (Volltexte liegen im Modul 5 des Nutzendossier vor)	Patientenzahl	Gewichtung	R ^a	95% KI für R	
					Untere Grenze	Obere Grenze
Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover und Crossover Adjustierung gem. RPSFTM	Cui 2013 Robert 2013 Flaherty 2012 ^b Hersh 2012 Chapman 2011 Robert 2011 Patel 2011 Kefford 2010 McDermott 2008 Bedikian2006 Middleton 2000	4293	Fallzahl	0,95	0,83	0,99
			Fixed Effect	0,93	0,75	0,98
			Random Effect	0,89	0,62	0,97
^a gewichteter Korrelationskoeffizient ^b Daten zur RPSFTM Adjustierung gem. (⁵⁸ Abrams, K.et al. 2013)						

Anhang B

Ergebnisse aus Tabellen 4-35 und 4-36:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EQ-5D 2. Datenschnitt 25.06.2012	Dabrafenib		Dacarbazin		Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N^a	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	N^a	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	Mittelwertdifferenz^b [95 %-KI]; p-Wert
Visuelle Analogskala^c	135	3,018 (1,8521)	17	3,934 (4,9662)	-0,9166 [-11,38; 9,5468] 0,863
Summenscore^d	134	0,014 (0,0168)	18	0,086 (0,0447)	-0,721 (-0,1664; 0,0222) 0,133

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung
b: Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 15; Schätzer aus einem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, Modell mit gemischten Effekten) mit folgenden Variablen: Zeit, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion
c: EQ-5D Visuelle Analogskala, Spannweite 0-100; höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Dabrafenib
d: EQ-5D Summenscore, Spannweite 0-1; höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Lebensqualität; positive Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Dabrafenib

Anhang C

Ergebnisse aus Tabelle 4-31:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ C30 2. Datenschnitt 25.06.2012	Dabrafenib		Dacarbazin		Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N ^a	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	N ^a	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	Mittelwertdifferenz ^b [95 %-KI]; p-Wert
Emotionale Funktion ^c zu Woche 6	15 9	6,54 (1,370)	33	-1,01 (3,011)	7,546 [1,021; 14,072] 0,024
Emotionale Funktion ^c zu Woche 12	12 9	8,32 (1,436)	17	-0,33 (3,827)	8,649 [0,579; 16,719] 0,036

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung
b: Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 15; Schätzer aus einem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, Modell mit gemischten Effekten) mit folgenden Variablen: Zeit, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion
c: EORTC QLQ C30 Funktionsskala: Emotionale Funktion; höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung für den Patienten; positive Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Dabrafenib

Anhang D

Morbidität

EORTC QLQ C30 2. Datenschnitt 25.06.2012	Dabrafenib		Dacarbazin		Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N ^a	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	N ^a	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	Mittelwertdifferenz ^b [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
„Erbrechen/Übelkeit“ ^c zu Woche 12	13 1	-4,28 (0,802)	19	8,55 (2,086)	-12,834 [-17,25; -8,421] <0,001 -1,40 [-1,908; -0,899]

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung
b: Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 12; Schätzer aus einem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, Modell mit gemischten Effekten) mit folgenden Variablen: Zeit, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion
c: EORTC QLQ C30 Symptomskala: „Erbrechen/Übelkeit“, niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung für den Patienten; negative Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Dabrafenib

Anhang E

Endpunkt	Dabrafenib N=187 Mittlere Beobachtungszeit: 5,041 Monate		Dacarbazin N=59 Mittlere Beobachtungszeit: 3,234 Monate		Dabrafenib vs. Dacarbazin
	n ¹	Patienten mit einem Ereignis / 1000 Patientenjahre	n ¹	Patienten mit einem Ereignis / 1000 Patientenjahre	Zeitgewichtetes Verhältnis der Ereignisraten [95% KI]; p-Wert
Gesamtrate UE	185	2355,0	54	3396,1	0,69 [0,51; 0,94] p=0,01731
UEs, CTCAE-Grad ≥3	63	802,0	25	1572,3	0,51 [0,32; 0,81] p=0,00371
SUEs	43	547,4	13	817,6	0,67 [0,36; 1,25] p=0,20192
SUEs, die zum Tod führten	1	12,7	0	0	NBB
UEs, die zum Therapieabbruch führten	5	63,6	2	125,8	0,51 [0,10; 2,61] p=0,40656
UEs, die zur Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten	51	649,2	16	1006,3	0,65 [0,37; 1,13] p=0,12317
UEs, die zur Dosisanpassung führten	34	432,8	10	628,9	0,69 [0,34; 1,39] p=0,29611
UEs von besonderem Interesse:					
Kutanes Plattenepithelkarzinom	9	114,6	0	0	NBB
Aktinische Keratose	12	152,8	0	0,0	NBB
Keratoakanthom	5	63,6	0	0,0	NBB

Behandlungsbedingte Malignome	6	76,4	0	0,0	NBB
Fieber	53	674,7	6	377,3	1,79 [0,77; 4,16] p=0,17128
Abnormale Auswurf- fraktion	3	38,2	0	0,0	NBB
Herzklappenveränder- ungen	3	38,2	0	0,0	NBB
Uveitis	1	12,7	0	0,0	NBB
Neutropenie (nur SU- Es oder UEs mit Schweregrade 3 oder 4)	1	12,7	9	566,0	0,02 [0,003; 0,18] p<0,0001
Nierenversagen	0	0,0	0,0	0,0	NBB
Arzneimittelbedingte UEs	164	2087,7	43	2704,3	0,77 [0,55; 1,08] p=0,12985
Arzneimittelbedingte SUEs	28	356,4	2	125,8	2,83 [0,68; 11,9] p=0,13667
Häufige UEs :					
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	149	1896,7	14	880,5	2,15 [1,25; 3,73] p=0,00490
Allgemeine Erkrän- kungen und Be- schwerden am Verab- reichungsort	120	1527,6	29	1823,8	0,84 [0,56; 1,26] p=0,39101
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87	1107,5	40	2515,6	0,44 [0,30; 0,64] P<0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankung- en	100	12723,0	16	1006,3	1,27 [0,75; 2,14] p=0,38144
Erkrankungen des Nervensystems	93	1183,9	13	817,6	1,45 [0,81; 2,59] p=0,20862
Gutartige, bösartige	80	1018,4	2	125,8	8,10

und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)					[1,99; 32,94] p=0,00049
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59	751,1	16	1006,3	0,75 [0,43; 1,30] p=0,29767
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	52	662,0	11	691,8	0,96 [0,50; 1,83] p=0,89426
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33	420,1	7	440,2	0,95 [0,42; 2,16] p=0,91033
Untersuchungen	26	331,0	9	566,0	0,58 [0,27; 1,25] p=0,16028
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12	152,8	16	1006,3	0,15 [0,07; 0,32] p<0,0001
Psychiatrische Erkrankungen	13	165,5	7	440,2	0,38 [0,15; 0,94] p=0,02991
¹ : Patienten mit mindestens einem Ereignis NBB: nicht berechenbar					

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 203). 23-12-2013. (eingesehen am 22-1-2014)
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Tafinlar® (Procedure No. EMEA/H/C/002604/0000). European Medicines Agency (EMA) . 27-6-2013. (eingesehen am 10-1-2014)
3. European Medicines Agency (EMA). Scientific Advice GSK 2118436. 21-10-2010. (eingesehen am 26-2-2013)
4. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel). Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dabrafenib - Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte bei der BREAK-3 Studie. 14-6-2013. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel). (eingesehen am 17-6-2013)
5. Chapman, Paul B., Hauschild, Axel, Robert, Caroline, Larkin, James MG, Haanen, John BAG, Ribas, Antoni, Hogg, David, Hamid, Omid, Ascierto, Paolo Antonio, and Testori, Alessandro. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 30, 8502. 2012.
6. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., JW, M. D., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J. F., Testori, A., Grob, J. J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H., Jr., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., Francis, S., Chen, T. T., Humphrey, R., Hoos, A., and Wolchok, J. D. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N.Engl.J.Med.* 364, 2517-2526. 30-6-2011.
7. Hersh, E., Del Vecchio, M., Brown, M., Kefford, R., Loquai, C., and Testori, A. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) (Abstract). *Pigment Cell Melanoma Res* 25, 863. 2012.
8. Patel, P. M., Suci, S., Mortier, L., Kruit, W. H., Robert, C., Schadendorf, D., Trefzer, U., Punt, C. J., Dummer, R., Davidson, N., Becker, J., Conry, R., Thompson, J. A., Hwu, W. J., Engelen, K., Agarwala, S. S., Keilholz, U., Eggermont, A. M., and Spatz, A. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur.J.Cancer* 47, 1476-1483. 2011.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Schriftliche Stellungnahme zur Beratungsanfrage: Standardtherapie für Melanom-Patienten mit BRAF-V600-Mutation (Antragsdatum 16.07.2013). 19-9-2013. (eingesehen am 19-9-2013)
10. Flaherty, K. T., Puzanov, I., Kim, K. B., Ribas, A., McArthur, G. A., Sosman, J. A., O'Dwyer, P. J., Lee, R. J., Grippo, J. F., Nolop, K., and Chapman, P. B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N.Engl.J.Med.* 363, 809-819. 26-8-2010.
11. Kefford, R., Arkenau, H., Brown, M. P., Millward, M., Infante, J. R., Long, G. V., Ouellet, D., Curtis, M., Lebowitz, P. F., and Falchook, G. S. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with

metastatic melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol* 28, 8503. 2010. (eingesehen am 24-5-2013)

12. Falchook, G. S., Long, G. V., Kurzrock, R., Kim, K. B., Arkenau, T. H., Brown, M. P., Hamid, O., Infante, J. R., Millward, M., Pavlick, A. C., O'Day, S. J., Blackman, S. C., Curtis, C. M., Lebowitz, P., Ma, B., Ouellet, D., and Kefford, R. F. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 379, 1893-1901. 19-5-2012.
13. Middleton, M. R., Grob, J. J., Aaronson, N., Fierlbeck, G., Tilgen, W., Seiter, S., Gore, M., Aamdal, S., Cebon, J., Coates, A., Dreno, B., Henz, M., Schadendorf, D., Kapp, A., Weiss, J., Fraass, U., Statkevich, P., Muller, M., and Thatcher, N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J.Clin.Oncol.* 18, 158-166. 2000.
14. Bedikian, A. Y., Millward, M., Pehamberger, H., Conry, R., Gore, M., Trefzer, U., Pavlick, A. C., DeConti, R., Hersh, E. M., Hersey, P., Kirkwood, J. M., and Haluska, F. G. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J.Clin.Oncol.* 24, 4738-4745. 10-10-2006.
15. McDermott, D. F., Sosman, J. A., Gonzalez, R., Hodi, F. S., Linette, G. P., Richards, J., Jakub, J. W., Beeram, M., Tarantolo, S., Agarwala, S., Frenette, G., Puzanov, I., Cranmer, L., Lewis, K., Kirkwood, J., White, J. M., Xia, C., Patel, K., and Hersh, E. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *J.Clin.Oncol.* 26, 2178-2185. 1-5-2008.
16. Avril, M. F., Aamdal, S., Grob, J. J., Hauschild, A., Mohr, P., Bonerandi, J. J., Weichenthal, M., Neuber, K., Bieber, T., Gilde, K., Guillem Porta, V., Fra, J., Bonneterre, J., Sanaag, P., Kamanabrou, D., Pehamberger, H., Sufliarsky, J., Gonzalez Larriba, J. L., Scherrer, A., and Menu, Y. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, 1118-1125. 2004. United States.
17. Schadendorf, D., Ugurel, S., Schuler-Thurner, B., Nestle, F. O., Enk, A., Brückner, E. B., Grabbe, S., Rittgen, W., Edler, L., Sucker, A., Zimpfer-Rechner, C., Berger, T., Kamarashev, J., Burg, G., Jonuleit, H., Tattenberg, A., Becker, J. C., Keikavoussi, P., Kämpgen, E., Schuler, G., and DC study group of the DeCOG. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 17, 563-570. 2006. England.
18. Harmon, Amy. New drugs stir debate on rules of clinical trials. *New York Times* 18. 2010.
19. Roche Products Limited. Roche personalized investigational medicine shows survival benefit in advanced skin cancer - Phase III study shows promising results for RG7204 in BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma. 19-1-2011. (eingesehen am 7-6-2013)
20. Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission. A Phase II randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or

- metastatic (StageIV) melanoma (EudraCT-Nr. 2009-015298-11. 27-1-2011. (eingesehen am 16-1-2014)
21. Medizinische Fakultät der Christion-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission. Stellungnahme Ethik-Kommission Universität Kiel zu EudraCT-Nr. 2009-015298-11. 4-9-2013. (eingesehen am 10-9-2013)
 22. GlaxoSmithKline (GSK). BRF113683 Adhoc 90dayupdate, Population: Dabrafenib Safety - Listing of Investigator Responce Assessments for Subjects Taking Dabrafenib after Progression. 25-6-2012. (eingesehen am 20-1-2014)
 23. Independent Data Monitoring Committee (IDCM). GSK2118436 Independent Data Monitoring Committee Recommendation. 27-2-2012. (eingesehen am 19-1-2014)
 24. GlaxoSmithKline (GSK). BRF113683, Pouplation: Crossover - Listing 27.0031: Listing of Subjects Randomised to DTIC Who Crossed Over Prior to Confirmed Disease Progression. 25-6-2012. (eingesehen am 16-1-2014)
 25. GlaxoSmithKline (GSK). Randomization Parameter Report (BRF1136). 11-10-2010. (eingesehen am 16-1-2014)
 26. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Date coming into effect). European Medicines Agency (EMA) . 1-7-2013. (eingesehen am 22-5-2013)
 27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung; Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. 2013. (eingesehen am 7-1-2014)
 28. The Lancet Oncology. Your submission to The Lancet Oncology (The relationship between progression free and overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomized, controlled trials). 2-1-2014. (eingesehen am 13-1-2014)
 29. Flaherty, K. T., Hennis, M., Lee, S., Ascierto, Paolo Antonio, Dummer, R., Eggermont, A. M., Hauschild, A., Kefford, R., Kirkwood, J., Long, G. V., Lorigan, P., Mackensen, A., McArthur, G. A., O'Day, S., Patel, P. M., Robert, C., and Schadendorf, D. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials (prä-finale Proof-Version). The Lancet Oncology . 20-1-2014. (eingesehen am 20-1-2014)
 30. Fachinformation Nexavar (Sorafenib). 2013. Bayer Pharma AG. (eingesehen am 19-1-2014)
 31. Burzykowski, T. and Buyse, M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm.Stat. 5, 173-186. 2006.
 32. Sidhu, R., Rong, A., and Dahlberg, S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. Clin Cancer Res. 19, 969-976. 1-3-2013.
 33. DerSimonian, Rebecca and Laird, Nan. Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials 7, 177-188. 1986. Elsevier.
 34. GlaxoSmithKline (GSK). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dabrafenib (Tafinlar): Modul 4. 20-9-2013. (eingesehen am 23-9-2013)

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 21-11-2011.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 127). 12-4-2012. (eingesehen am 16-4-2012)
37. Hughes, M. D. The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. Burzykowski, T., Buyse, M., and Molenberghs, G. The Evaluation of Surrogate Endpoints. 294-322. 2005. Diepenbeek (Belgium), Springer Science+Business Media, Inc. Statistics for Biology and Health. Gail, M., Krickeberg, K., Samet, J., Tsiatis, A., and Wong, W. (eingesehen am 10-1-2014)
38. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Rilpivirin. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) . 5-7-2012. (eingesehen am 5-7-2012)
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elvitegravir-Fixkombination - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 191). 12-9-2013. (eingesehen am 16-9-2013)
40. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. 5-12-2013. (eingesehen am 5-12-2013)
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 199). 11-12-2013. (eingesehen am 20-1-2014)
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Process and methods guides: Guide to the methods of technology appraisal 2013. 4-4-2013. (eingesehen am 15-1-2014)
43. Latimer, N., Abrams, K., Amonkar, M, Stapelkamp, C., and Swann, S. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib – preliminary analysis. American Society of Clinical Oncology (ASCO) . 2013. (eingesehen am 5-6-2013)
44. Latimer, N. and Abrams, K. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 clinical trial - Stage 1 feasibility analysis results, February 2013 update. 28-2-2013.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung): Terminsache - Widerspruchsfrist 26.11.2013. 19-11-2013. (eingesehen am 21-11-2013)
46. GlaxoSmithKline (GSK). BRF113683 Dossier 90dayupdate Data (Table 6.7001). 25-6-2012. GlaxoSmithKline. (eingesehen am 17-9-2013)
47. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA). Nutzenbewertung von Arzenimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatu 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO; Wirkstoff Ivacaftor. 15-11-2012. (eingesehen am 14-2-2013)

48. DeVita, V. and Chu, E. Principles of Medical Oncology: Dose Intensity and Combination Chemotherapy. DeVita, V., Lawrence, T., and Rosenberg, S. Cancer - Principles & Practice of Oncology (8th Edition). 342-344. 2008. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. (eingesehen am 23-1-2014)
49. Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA. 2013. GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 18-7-2013)
50. Europäische Kommission (EC). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council. 4-4-2001. (eingesehen am 19-1-2014)
51. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-053. 7-11-2012.
52. Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.). S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, DKG und DKH) . 2013. (eingesehen am 12-4-2013)
53. Margolin, K., Ernstoff, M. S., Hamid, O., Lawrence, D., McDermott, D., Puzanov, I., Wolchok, J. D., Clark, J. I., Sznol, M., Logan, T. F., Richards, J., Michener, T., Balogh, A., Heller, K. N., and Hodi, F. S. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 13, 459-465. 2012.
54. Garbe, C., Peris, K., Hauschild, A., Saiag, P., Middleton, M., Spatz, A., Grob, J. J., Malvehy, J., Newton-Bishop, J., Stratigos, A., Pehamberger, H., and Eggermont, A. M. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. Eur.J.Cancer 48, 2375-2390. 2012.
55. Vecchio, Stefania, Spagnolo, Francesco, Merlo, Domenico F., Signori, Alessio, Acquati, Mirko, Pronzato, Paolo, and Queirolo, Paola. The treatment of melanoma brain metastases before the advent of targeted therapies: associations between therapeutic choice, clinical symptoms and outcome with survival. Melanoma research 24, 61-67. 2013. Lippincott Williams and Wilkins. (eingesehen am 13-1-2014)
56. Kefford, R., Maio, M., Arance, A., Nathan, P., Blank, C., Avril, M. F., Gonzalez, R., Schachter, J., Margolin, K., Lasserre, S. F., Veronese, L., and McArthur, G. A. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicenter study. 2013. (eingesehen am 23-1-2014)
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 133). Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) . 13-6-2012. (eingesehen am 10-7-2013)
58. Abrams, K., Latimer, N., Amonkar, M, Stapelkamp, C., and Casey, M. Adjusting for treatment crossover in the METRIC metastatic melanoma (MM) trial for trametinib – preliminary analysis. American Society of Clinical Oncology (ASCO) . 2013. (eingesehen am 5-6-2013)

5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb

Datum	22.01.2014
Stellungnahme zu	Dabrafenib / Tafinlar®
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einordnung</p> <p>Der IQWiG-Bericht Nr. 203 (A13-35) bewertet das von der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) vorgelegte Dossier zu Dabrafenib (Tafinlar®).</p> <p>Dabrafenib ist seit August 2013 in Deutschland zugelassen „zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).“ (1)</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) – als pharmazeutischer Unternehmer des immun-onkologischen Wirkstoffes Ipilimumab (IQWiG-Bericht Nr. 130, und aktuell in erneuter Zusatznutzenbewertung), der in Deutschland indiziert ist „zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen“ (2), also eines „vergleichbare[n] Arzneimittel“ gemäß § 130b Abs. 9 SGB V bzw. § 3 Abs. 4 der Rahmenvereinbarung mit sich teilweise überschneidenden Indikationsgebieten – nimmt hiermit zum IQWiG-Bericht Nr. 203 Stellung.</p> <p>Während Ipilimumab in Deutschland für alle Patienten im Indikationsgebiet zugelassen ist, hat Dabrafenib eine Zulassung für Patienten mit einer BRAF-V600 Mutation.</p> <p>Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Tumor über die Verstärkung der körpereigenen T-Zell-vermittelten Immunantwort bekämpft (Ipilimumab blockiert das inhibitorische Regulationsmolekül CTLA-4, wodurch eine verstärkte T-Zell-Aktivierung und damit schließlich der Tumorzelltod erreicht werden kann, s. Modul 2.1.2 der Dossiers zu Ipilimumab). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann vor Behandlungsbeginn keine Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Verträglichkeit erfolgen, weder in untersuchten Subgruppen noch durch weitere Biomarker wie die Phänotypen HLA-A2*0201 oder BRAFV600E (3, 4) d.h. alle Patienten im Indikationsgebiet haben nach derzeitigem Wissen eine Chance auf einen langfristigen Therapieerfolg</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Ipilimumab.</p> <p>Die Wirkweise von Ipilimumab unterscheidet sich damit deutlich von der direkt tumorspezifischen Substanz Dabrafenib, die als Inhibitor der BRAF-Kinasen die MAPK-Signalkaskade – die bedingt durch die BRAF-V600 Mutation zur permanenten Stimulation der Zellproliferation führt – gezielt hemmt. (s. Modul 2.1.2 des Dossiers der GSK).</p> <p>Die aktuelle S3-Leitlinie reflektiert die unterschiedlichen Wirkmechanismen im empfohlenen Behandlungsalgorithmus (5).</p> <p>Diese Stellungnahme folgt chronologisch dem IQWiG-Bericht; Verweise auf die IQWiG-Berichte, Tragende Gründe des G-BA und Dossiers zu Ipilimumab bzw. Dabrafenib werden nicht im Literaturverzeichnis ausgewiesen und nicht im Anhang beigefügt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. ii und S. 1	<p>Stellungnahme zum Verzicht auf die erneute Einbindung eines medizinisch-fachlichen Beraters</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG hat die medizinisch-fachliche Beratung von Herrn Prof. Dr. Uwe Wollina genutzt.</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Wir begrüßen, dass für die Nutzenbewertung von Dabrafenib – anders als bei der Neubewertung vom 16.12.2013 von Vemurafenib nach Fristablauf – eine medizinisch-fachliche Beratung in Anspruch genommen wurde und somit grundsätzlich die Möglichkeit bestand, die im Umbruch befindliche Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms - insbesondere in den vom IQWiG explizit benannten Aspekten "Patienten im deutschen Versorgungsalltag" sowie "Stand der medizinischen Praxis" - in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Grundsätzlich besteht jedoch – dies merken wir in Einklang mit der Forderung des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) an – bei Einbeziehung eines einzelnen Beraters die Möglichkeit, dass Sachverhalte nicht umfassend berücksichtigt werden können. Eine inhaltliche Stellungnahme zur medizinisch-fachlichen Beratung bleibt jedoch verwehrt, da die mit dem Berater erörterten Fragen und Antworten nicht veröffentlicht werden. Die Beratung wird durch das IQWiG eingeholt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden. Sie hat demnach Einfluss auf die Nutzenbewertung selber, sodass die Möglichkeit der Stellungnahme zu den</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beratungsergebnissen als wichtig angesehen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um zu den im Rahmen der medizinisch-fachlichen Beratung erörterten Themen Stellung nehmen zu können, sollten – auch im Sinne der Transparenz – Fragen an und Antworten des Beraters veröffentlicht werden. Ferner sollte die Einbindung mehrerer Sachverständiger (unter Berücksichtigung der medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen) erfolgen, um möglichst umfassende und belastbare Aussagen in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen.</p>	Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib keine Änderung.
S. 4 und S. 6	<p>Stellungnahme zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG folgt der vom G-BA im Oktober 2013 definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Dacarbazin (DTIC) (6).</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Leider kann die Entscheidung des G-BA zur ZVT aus den veröffentlichten Informationen nicht vollständig nachvollzogen werden, da die entsprechenden Schlussfolgerungen aus den Rechercheergebnissen nicht öffentlich geteilt werden.</p> <p>Wir halten es für fraglich, ob DTIC weiterhin als zweckmäßiger, dem Stand der Wissenschaft entsprechender Vergleich gelten kann, da für DTIC – im Gegensatz zu inzwischen vorhandenen Therapieoptionen - keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden konnte.</p> <p>Unter Anwendung der Kriterien zur Bestimmung der ZVT zum derzeitigen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeitpunkt ist unseres Erachtens (u.E.) sowohl Vemurafenib als auch Ipilimumab als ZVT zu diskutieren. Sowohl mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wie auch durch den in den betreffenden Beschlüssen des G-BA festgestellten patientenrelevanten Zusatznutzen erfüllen Vemurafenib und Ipilimumab zwei Kriterien, die für DTIC nicht bzw. nicht mehr zutreffen.</p> <p>GSK legt weiterhin dar, dass das BfArM in seiner Stellungnahme DTIC nur noch als „Reservemedikament“ für Patienten mit BRAF-Mutation ansieht, die einen BRAF-Inhibitor nicht vertragen und weiteren vergleichenden Studien gegen Dacarbazin aufgrund des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands nicht mehr zustimmen würden (vgl. Modul 1 von Dabrafenib). Dieser Vorbehalt wird insbesondere auch deutlich im – gemäß den Ausführungen von GSK – von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) geforderten Studiendesign mit früher Cross-over-Option und einem Randomisierungsverhältnis von 3:1.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hat unseres Erachtens die ansonsten sinnvolle Regelung nach 5. Kapitel §6 Abs. 4 Satz 1 VerfO zurückzustehen, für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen.</p> <p>Ferner weisen wir auf folgende Unstimmigkeiten in den Informationen des G-BA zur ZVT hin (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. 2: Die unter „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ gelisteten Interferone sollten nicht aufgeführt sein, da sie nicht im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms sondern für die Adjuvanttherapie zugelassen sind. 	<p>Zur Abgrenzung wurden in die Übersicht II „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ (s. S. 181) auch in angrenzenden Anwendungsgebieten bzw. für andere Therapiesituationen zugelassene Arzneimittel aufgenommen, die jedoch als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht infrage kommen und bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen wurden (s. auch Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 5).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- S. 4: Die „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ ist im Oktober 2012 erfolgt und wurde nicht aktualisiert. Dies entspricht unserer Erachtens nicht den Anforderungen, die der G-BA an die Nutzendossiers nach § 35a SGB V stellt, da – wie im konkreten Fall gegeben – in der Jahresfrist relevante Änderungen der Evidenzbasis vorliegen können, hier zentral: die aktualisierten S3-Leitlinien (5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Im Sinne der Transparenz regen wir an, dass der G-BA grundsätzlich auch die Herleitung der ZVT offenlegt und der Entscheidungsprozess so zum Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens werden kann.</p> <p>Wir bitten im konkreten Fall ferner, dass der G-BA entsprechend Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA die Weiterentwicklung des allgemein anerkannte Stands der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des malignen Melanoms mit einer Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p>	<p>Für Vemurafenib wurde am 6. September 2012 ein auf ein Jahr befristeter Beschluss über einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin gefasst.</p> <p>Die der S3-Leitlinie Melanom 2013 zugrunde liegende Evidenz zur Behandlung BRAF-V600-Mutation-positiver Melanome geht nicht über die dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 6. September 2012 zugrunde liegende Evidenz hinaus.</p> <p>Die erneute Bewertung von Vemurafenib ergab die Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014) ohne Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.</p> <p>Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.</p> <p>Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.
S. 34	<p>Anmerkungen zur Zusatznutzenbewertung</p> <p>Bewertung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG kommentiert die Ausführungen der GSK zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die ergänzende Darstellung gegen Vemurafenib wie folgt: „Da der pU primär der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA folgt, wird die Argumentation des pU zur Berücksichtigung des Vergleichs von Dabrafenib mit Vemurafenib nicht weiter kommentiert“.</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Unter zutreffender Anwendung der Kriterien zur Bestimmung der ZVT und unter Einbeziehung der kritischen Würdigung von DTIC durch das BfArM wurde von GSK eine von der Auffassung des G-BA abweichende ZVT identifiziert und begründet dargelegt. Diese Möglichkeit ist entsprechend der Dossievorlage auch grundsätzlich gegeben. Dass der Nutznachweis gegenüber dieser abweichenden ZVT alternativ dargestellt wird und trotz abweichender Auffassung der durch den G-BA benannten ZVT gefolgt wird, ist vor dem Hintergrund der bisherigen Spruchpraxis des G-BA nachvollziehbar und erscheint als adäquates Vorgehen in dieser Situation.</p> <p>Insofern ist es bedauerlich, dass das IQWiG die Beachtung der vom G-BA benannten Vergleichstherapie als Begründung dafür verwendet, die alter-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Dabrafenib berücksichtigt wurden:</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. März 2014 mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zum indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib beauftragt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.48	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>neimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.“ und „Insgesamt wird der Einstufung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt.</i></p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Der Wunsch, den Effekt eines neuen Arzneimittels auf das Gesamtüberleben möglichst unverzerrt zu erheben, kann dadurch limitiert sein, dass es aus ethischen Gründen unabdingbar ist, Patienten nach einer Progression unter der Standard-(Chemo)therapie in den experimentellen Studienarm wechseln zu lassen - insbesondere, wenn das neue Arzneimittel deutliche Vorteile erwarten lässt. Der Behandlungseffekt des neuen Arzneimittels hat damit auch Einfluss auf das Gesamt-Überleben im Kontrollarm, sodass der messbare Vorteil geschmälert bzw. wie im vorliegenden Fall der BREAK3-Studie, keine Signifikanz mehr erreicht, nicht aber überschätzt wird. Für eine methodisch unverzerrte Messung des Gesamt-Überlebens wäre es also notwendig, Studienpatienten einen Therapiewechsel bei Tumorprogression zu verwehren, was – gemäß der Ausführungen der GSK – von der EMA im vorliegenden Fall explizit nicht genehmigt wurde und sich auch im geforderten Randomisierungsverhältnis von 3:1 widerspiegelt. Eine Studie ohne Cross-over ist also aus ethischer Sicht immer dann nicht mehr durchführbar, wenn sich das neue Arzneimittel als hoch wirksam zeigt und/oder eine wirksame Alternativtherapieoption vorhanden ist.</p> <p>So erkennt die EMA diese Limitationen bei ebenfalls vorhandenem Wunsch nach best-möglicher Evidenz und sagt hierzu:</p>	<p>auf die Behandlungsdauer, sowie den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für Dacarbazin, wofür neben anderen Ursachen gegebenenfalls auch Unterschiede in der Prognose der Patienten verantwortlich sein können. Insgesamt bewertet der G-BA die Unsicherheiten in der Datenlage zu den Endpunkten als zu gravierend, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit ausreichender Sicherheit feststellen zu können (s. Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 7 f.).</p> <p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in beiden Studien als kombinierter Endpunkt erhoben, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Die systematische Erhebung des Krankheitsprogresses erfolgte nicht patientenrelevant symptombezogen sondern mittels bildgebender Verfahren. Durch bildgebende Verfahren ermittelte, asymptomatische Befunde sind nicht per se patientenrelevant. Darüber hinaus treffen die für den indirekten Vergleich oben ausgeführten Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zu. Aus diesen Gründen kann der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>"While it is generally acknowledged that the aim of treatment is to improve quality of life and survival, restraints on the conduct of clinical trials may make these goals unattainable. It is thus recognised that investigators, patients and ethics committees may require, e.g. optional cross-over at time of tumour progression." (7)</i></p> <p>Aus den aktuellen Guidelines geht zudem hervor, dass die Europäische Zulassungsbehörde einen Cross-over in den experimentellen Studienarm dann befürwortet, wenn bereits aus wissenschaftlicher und regulatorischer Sicht überzeugende Daten, so wie hier durch die Evidenzlage zum bereits zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor Vemurafenib, vorliegen.</p> <p><i>„One-way cross-over to the experimental arm after progression is likely to hamper any subsequent comparisons in terms of OS and other long-term secondary endpoints. Thus, this type of cross-over should generally be avoided in order to meet the objectives of the trial. If nevertheless it is considered necessary, there should be sufficient confidence that the available data in terms of PFS, OS, and any other important secondary endpoints will be convincing enough from a scientific and regulatory point of view to meet the objectives of the trial and to ensure that adequate conclusions can be drawn." (8)</i></p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Erwägungen wurde das auch von den Zulassungsbehörden ansonsten nicht uneingeschränkt akzeptierte PFS als primärer Endpunkt erhoben. Insbesondere vor dem Hintergrund, basierend auf ethischen Überlegungen ein umfassendes Cross-over zu ermöglichen und somit das Gesamtüberleben nicht mehr sinnvoll messen zu können, stellt das PFS einen Endpunkt dar, der unbeeinflusst vom Cross-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>over erhoben werden kann.</p> <p>Die fehlende Validierung im Sinne des vom IQWiG in seinem Methodenpapier geforderten Beweises, kann unseres Erachtens nicht bedeuten, dass aus einem deutlichen Vorteil beim PFS nicht ein patientenrelevanter Zusatznutzen gefolgert werden kann.. Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass dieser Punkt insbesondere in frühen Therapielinien auftritt, sofern hier mehrere Therapieoptionen vorliegen und somit bei Progression der Einsatz alternativer Therapien oder des neuen Arzneimittels möglich sind.</p> <p>Ferner kann die Akzeptanz von Studien niedrigerer Evidenzlevel, wie der von der GSK ausgeführte historische Vergleich der Ergebnisse aus dem Dabrafenib-Studienarm der BREAK3-Studie mit historischen DTIC-Armen, die keinem Cross-over unterlagen, belastbare zusätzliche Erkenntnisse i.S. „best-verfügbaren Evidenz“ zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzen ermöglichen. Das IQWiG kennt hierfür die Kategorie des „dramatischen Effekts“ (9). Hier wird explizit darauf hingewiesen, dass auch Evidenz niedrigerer Güte für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden kann. Durch den historischen Vergleich zu anderen DTIC Studien ist eine solche Herleitung dargestellt und sollte demnach Berücksichtigung finden (9).</p> <p>Alle diese Punkte stehen auch im Einklang mit der Bewertung der EMA, die auf Basis der erhobenen Ergebnisse folgert, dass „<i>ein klinisch bedeutsamer Nutzen von Tafinlar für Patienten mit einem Melanom mit BRAV-V600-Mutation, welches sich ausgebreitet hatte oder nicht durch eine Operation entfernt werden konnte, überzeugend nachgewiesen wurde</i>“ (10).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA, seine Spruchpraxis im Beschluss zu Dabrafenib dahingehend weiterzuentwickeln, dass ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang geschaffen wird für Situationen, in denen ethische und/oder zulassungsrechtliche Erfordernisse mit den Anforderungen der Nutzenbewertung im Spannungsfeld sind. Hierzu zählt u.E. insbesondere der Umgang mit Cross-over-Studiendesigns und der Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz (inkl. historischer Vergleiche), sowie die Fortsetzung der Diskussion von PFS als eigenständigen Endpunkt in onkologischen Indikationen.</p> <p>Der G-BA hat hierbei die Möglichkeit, über die Ergebnissicherheit Aussagen zu bestehenden Unsicherheiten vornehmen zu können.</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib keine Änderung.</p>
S. 31,	<p>Anmerkungen zur Zusatznutzenbewertung</p> <p>Bewertung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG fasst in der Tabelle seines Berichtes die positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Dabrafenib im Vergleich zu DTIC zusammen. Hierbei erkennt es für nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.</p> <p>Für negative Effekte folgert das IQWiG: „<i>Angemessene Bewertung des</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 13	<p><i>Schadens nicht möglich wegen großer Unsicherheit in der Beurteilung der Effekte für unerwünschte Ereignisse. Ein größerer Schaden ist nicht ausgeschlossen“.</i></p> <p>In der Gesamtschau eines aufgezeigten Zusatznutzens in zwei Kategorien und eines „nicht auszuschließenden“ negativen Effektes folgert das IQWiG, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>BMS ist der Auffassung, dass eine Saldierung von Nutzen- und Schadensaspekten nur erfolgen kann, wenn ein Nutzen bzw. ein Schaden mit einer der in der Verfahrensordnung bzw. dem Methodenpapier des IQWiG vorgesehenen Ergebnissicherheit festgestellt wurde. Die Kategorie „nicht ausschließbar“ ist der Verfahrensordnung fremd und findet auch bei der Bemessung des Zusatznutzens keine Verwendung. Wir halten die Saldierung eines Anhaltspunktes für einen dargelegten beträchtlichen Zusatznutzen mit einer Unsicherheit bei der Beurteilung anderer Effekte für nicht zulässig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA, seine Spruchpraxis im Beschluss zu Dabrafenib dahingehend weiterzuentwickeln, dass ein transparenter Umgang mit der Saldierung von Nutzen- und Schadensaspekten entwickelt wird.</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erfolgte nicht (s. S. 87 f.).</p> <p>Der Zusatznutzen von Dabrafenib wurde gegenüber der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bewertet. Der Bewertung liegt der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zwischen Dabrafenib und Dacarbazin zugrunde.</p> <p>Einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde nicht vorgenommen.</p> <p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib daher keine Änderung.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51	<p>Anmerkungen zur Zusatznutzenbewertung</p> <p>Bewertung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG kommt zu folgendem Schluss: <i>"Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird daher lediglich ergänzend dargestellt."</i></p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Eine Definition und Begründung des IQWiG, welche Nebenwirkungsereignisse nicht patientenrelevant seien, wäre begrüßenswert, da dies Konsequenzen auch für andere Nutzenbewertungsprozesse hätte, insbesondere wenn es sich um UE handelt, die der Berichtspflicht regulatorischer Richtlinien (z. B. Erhöhungen von Laborparametern als UE) unterliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA, die Diskussion um die Patientenrelevanz von Nebenwirkungsereignissen unter Beteiligung klinischer Expertise weiter zu fördern und transparent fortzusetzen.</p>	<p>Die Studienarme der vorgelegten Studien BREAK-3 und BRIM 3 unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der jeweiligen Behandlungsdauer. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der BREAK-3-Studie 4,9 Monate im Dabrafenib-Arm und 2,8 Monate im Dacarbazin-Arm, in der BRIM 3-Studie 3,1 Monaten im Vemurafenib-Arm und 0,76 im Dacarbazin-Arm. Für beide Studien ist jeweils von einer Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zuungunsten des Verums auszugehen. Da die Verzerrung für die einzelnen Studien nicht bewertet werden kann, kann für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beurteilt werden. Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib daher keine Änderung.</p>
S. 55	<p>Anmerkungen zur Zusatznutzenbewertung</p> <p>Bewertung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG äußert sich zu der vorgelegten einarmigen Studie BREAK-MB, die Patienten mit aktiven Hirnmetastasen einschließt: <i>Die Notwendigkeit des Vorliegens valider Evidenz für die Behandlung von Patienten mit</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Hirnmetastasen wird nicht infrage gestellt. Aussagen zum Zusatznutzen aus einer einarmigen Studie sind allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, sind aber hinreichende Daten für einen Vergleich mit einem geeigneten Komparator notwendig. Diese legt der pU nicht vor. Aussagen zum Zusatznutzen von Dabrafenib sind auf Grundlage der Studie BREAK-MB sind daher nicht möglich.</i></p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Hirnmetastasen stellen einen besonders schlechten Prognosefaktor für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom dar (11), deren unbefriedigende Behandlungssituation sich auch in den Empfehlungen der Leitlinie widerspiegelt (5). Der über BREAK-MB erbrachte Nachweis der Wirksamkeit von Dabrafenib für diese Patienten ist daher erfreulich. Wir bitten den G-BA daher, auch diese vorgelegte, patientenrelevante Evidenz in seiner Gesamtschau zur Beschlussfassung zu würdigen.</p>	<p>Aussagekräftige Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen lagen nicht vor.</p>
S. 67 S. 68	<p>Anmerkungen zur Prävalenz und Inzidenz</p> <p>In der Bewertung der Herleitung der Zielpopulation durch GSK resümiert das IQWiG, dass alle von GSK dargestellten Szenarien die Zielpopulation systematisch überschätzen. Das IQWiG nimmt in Folge eine Neuberechnung der GKV-Zielpopulation vor und ermittelt 1055 Patienten in der Zielpopulation. Als Basis für diese Berechnung dienen folgende Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patientengruppe 1: inzidente Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadium III) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV)</i> 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patientengruppe 2: Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inklusive Rezidivfälle)</i> <p>Für die gemäß Zulassung identische Zielpopulation hat das IQWiG bereits bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf vom 11.12.2013) (12) eine „eigenständige Herleitung der GKV-Zielpopulation“ vorgenommen und ermittelt 1913 Patienten unter Einbeziehung folgender Patientenpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientengruppe 1 – inzidente Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadien I bis IV) oder metastasiertem Melanom (Stadien III und IV) • Patientengruppe 2 – Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. Rezidivfälle). <p>In beiden Berechnungen wird die Testrate für den BRAF-Status in die Berechnung mit einbezogen.</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Die Berechnungen des IQWiG zur GKV-Zielpopulation für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom sind nicht konsistent und beziehen jeweils unterschiedliche Patientenpopulationen mit ein. Sie stimmen im Ergebnis zudem nicht überein mit dem Beschluss des G-BA, der in der Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06.09.2012 die Zielpopulation mit ca. 1400 Patienten ermittelt hat (13).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Einbeziehung der Testrate für den BRAF-Status ist u.E. bei der Ermittlung der Zielpopulation nicht passend. Die Zielpopulation soll die Anzahl derjenigen Patienten wiedergeben, die grundsätzlich von der Zulassung umfasst ist, d.h. die Prävalenz der BRAF-V600 Mutation-positiven Patienten im entsprechenden Tumorstatus wiedergeben. Die Prävalenz ist indes unabhängig von dem Ausmaß der Testung des BRAF-Status in der Versorgungsrealität. Zutreffend ist, dass durch die Testrate die Versorgungsanteile beeinflusst werden. Somit wäre eine Reduktion der Zielpopulation um den Anteil der Patienten mit unbekanntem BRAF-Status in Abschnitt 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen vorzunehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Größe der Zielpopulation für die Verhandlung eines Erstattungsbetrages nach § 130 SGB V bitten wir den G-BA um eine Spruchpraxis, aus der nachvollziehbar hervorgeht, welche der vom IQWiG in unterschiedlicher Weise einbezogenen Patientenpopulationen eingeflossen sind.</p> <p>Auch bzgl. der Einbeziehung der Testrate bitten wir den G-BA um Transparenz bezüglich des gewählten Vorgehens.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 GKV-Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemura-fenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 GKV-Patienten für die Zielpopulation.</p>

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline (GSK). Fachinformation. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln. Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. Cork, Irland: GlaxoSmithKline Trading Services Limited; Stand: August 2013.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Oktober 2013.
3. European Medicines Agency. Assessment Report for Yervoy (Ipilimumab). Procedure No.: EMEA/H/C/002213. Stand: 19. Mai 2011. 2011.
4. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthi S, et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother.* 2012 May;61(5):733-7.
5. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Berlin 2013.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Dabrafenib. Stand: Oktober 2013. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-80/Information%20zur%20zVT_Dabrafenib.pdf.
7. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf.
8. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 13 December 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.1 vom 28.11.2013. Köln. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
10. European Medicines Agency. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Tafinlar. EMA/538918/2013, EMEA/H/C/002604. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002604/WC500149674.pdf.
11. Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer.* 2011 Apr 15;117(8):1697-703.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 199. Auftrag: A13-34, Version: 1.0, Stand: 11.12.2013. Köln. Available from: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Vom 6. September 2012. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Dabrafenib / Tafinlar®
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 2. Januar 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dabrafenib (Tafinlar®) von GlaxoSmithKline veröffentlicht. Dabrafenib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom. Die Bewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib vorliegt.</p> <p>Die Nutzenbewertung beruht auf einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (BREAK-3). Das Verzerrungspotenzial der pivotalen Studie wird seitens des IQWiG als hoch eingestuft. Begründet wird dies mit der von Studienbeginn an bestehenden Möglichkeit für Patienten im Dacarbazin-Arm, nach Krankheitsprogression in die Behandlung mit Dabrafenib zu wechseln (cross-over). Nach Auffassung des IQWiG ist somit maximal die Ableitung eines Anhaltspunktes für einen Zusatznutzen möglich.</p> <p>In der Betrachtung der Endpunkte sieht das IQWiG zunächst Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von Dabrafenib für die Endpunkte "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems"</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Ausmaß: beträchtlich) sowie "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" (Ausmaß: nicht quantifizierbar). Eine angemessene Bewertung der potenziellen negativen Effekte war nach Auffassung des Instituts aufgrund großer Unsicherheiten bei der Beurteilung der weiteren unerwünschten Ereignisse nicht möglich. Die zugunsten von Dabrafenib vorliegenden Ergebnisse bezüglich Übelkeit und Erbrechen aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig unterhalb der vom IQWiG herangezogenen Irrelevanzschwelle von -0,2 lag. Zusammenfassend sieht das IQWiG aufgrund von angeblich fehlenden Effekten auf der Nutzenseite und der Unsicherheit auf der Schadenseite keinen Beleg für einen Zusatznutzen.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Uwe Wollina, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden) eingebunden.</p> <p>Die Fragen an externe Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wün-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung sowie 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zum wiederholten Mal ist das IQWiG der Auffassung, dass bei einem onkologischen Arzneimittel maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Im vorliegenden Fall wird die Zulassungsstudie als hoch verzerrt eingestuft. Dieses Verzerrungspotenzial beruht laut IQWiG „zu einem bedeutenden Teil darauf, dass von Studienbeginn an für Patienten des Dacarbazinarms die Möglichkeit bestand, nach Krankheitsprogression in die Behandlung mit Dabrafenib zu wechseln.“ Die regulatorischen, medizinischen und ethischen Anforderungen an die Studiendurchführung und die daraus resultierende Notwendigkeit für die Option eines Therapiewechsel beim Eintreten einer Krankheitsprogression wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bereits mehrfach ausführlich präsentiert. Unter Ausblendung dieser Rahmenbedingungen seitens des IQWiG bleibt die systematische Herabstufung nach Auffassung des vfa höchst</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib wurde neu gefasst.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erfolgt daher nicht.</p> <p>Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind insbesondere durch das frühe Crossover in der BREAK-3-Studie verzerrt. Der Einfluss von Dabrafenib auf das Gesamtüberleben kann wegen der Verzerrung durch das Crossover nicht beurteilt werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmen für den indirekten Vergleich vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur Crossover-Adjustierung mittels statistischer Verfahren beruhen auf Annahmen, deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden kann, und werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Es liegen daher für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>problematisch, da hierdurch bei onkologischen Arzneimitteln die Aussagekraft der Evidenz regelhaft auf die niedrigste Stufe eingeordnet wird.</p> <p>Die im vorliegenden Fall vom Hersteller ausführlich vorgebrachte und mit Unterlagen belegte Argumentation (siehe Modul 4 des Dossiers zu Dabrafenib) für die zwingende ethische Notwendigkeit einer Cross-over-Option wird vom IQWiG in einem kurzen Satz als nicht nachvollziehbar eingestuft. Als einziger formaler Grund hierfür scheint die Feststellung des Instituts zu sein, dass der Zeitpunkt der im Dossier zitierten Pressemitteilung zur Interimsanalyse der BRIM-3-Studie wenige Monate nach der Finalisierung des Studienprotokolls zur Studie BREAK-3 liegt. Dieser Logik des Instituts folgend, dürfte erst eine offizielle Veröffentlichung der Ergebnisse aus einer Zwischenauswertung Auswirkungen auf die ethischen Notwendigkeiten anderer Studien haben, da die neuen Erkenntnisse erst dadurch die einschlägigen Studienleiter, die Zulassungsbehörden und die Ethikkommissionen zu den neuen Erkenntnissen erreichen würden. Die bereits vorliegenden Erkenntnisse aus Phase II-Studien sowie die offensichtliche zeitliche Überschneidung der Laufzeit der BRIM-3-Studie bzw. des darin schon nach kurzer Zeit deutlich sichtbaren Zusatznutzen für den neuen BRAF-Inhibitor Vemurafenib mit der Planungsphase der BREAK-3-Studie zu Dabrafenib scheinen für das IQWiG nicht erkennbar oder nicht relevant zu sein. Es ist ebenso verwunderlich, dass in diesem Zusammenhang die Stellungnahmen der Studienleitung und der federführenden Ethikkommission zum Studiendesign durch das IQWiG gänzlich aus-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geblendet werden.</p> <p>Das IQWiG stellt wiederholt fest, dass die in der Onkologie etablierten und zulassungsbegründenden Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben (PFS) aus seiner Sicht nicht patientenrelevant sind. Die grundsätzliche Problematik dieser Sichtweise wurde in zahlreichen Stellungnahmen des vfa bereits mehrfach betont.</p> <p>Das IQWiG stellt zusammenfassend wie folgt fest: „Die fehlenden Effekte auf der Nutzenseite und die beschriebene Unsicherheit auf der Schadenseite führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib (...) abgeleitet werden kann.“ Diese abschließende Empfehlung des Instituts und die vollständige Negierung jeglicher positiver Effekte sind zumindest vor dem Hintergrund der vom IQWiG selbst und auf derselben Seite des Berichts getätigten Aussage zum Vorliegen von positiven Effekten äußerst verwunderlich. Diese lautet: „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.“ Weswegen zumindest die-</p>	<p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in beiden Studien als kombinierter Endpunkt erhoben, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Die systematische Erhebung des Krankheitsprogresses erfolgte nicht patientenrelevant symptombezogen sondern mittels bildgebender Verfahren. Durch bildgebende Verfahren ermittelte, asymptomatische Befunde sind nicht per se patientenrelevant. Darüber hinaus treffen die für den indirekten Vergleich festgestellten (s. auch Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 7 f.) Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zu. Aus diesen Gründen kann der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p> <p>Die Studienarme der vorgelegten Studien BREAK-3 und BRIM 3 unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der jeweiligen Behandlungsdauer. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der BREAK-3-Studie 4,9 Monate im Dabrafenib-Arm und 2,8 Monate im Dacarbazin-Arm, in der BRIM 3-Studie 3,1 Monaten im Vemurafenib-Arm und 0,76 im Dacarbazin-Arm. Für beide Studien ist jeweils von einer Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zuungunsten des Verums auszugehen. Da die Verzerrung für die einzelnen Studien nicht bewertet werden kann, kann für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beurteilt werden. Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Darüber hinaus wären Vorteile, die sich gegebenenfalls hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen, vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten und fehlenden Nachweise insbesondere zur Mortalität, aber</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>se Effekte in der abschließenden Empfehlung nicht mehr erwähnt werden, kann nach Auffassung des vfa nicht nachvollzogen werden.</p>	<p>auch zur Morbidität in der Gesamtabwägung der Ergebnisse nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib geeignet.</p>
<p>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen, 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene, 2.7.2.4.3 Ergebnisse</p> <p>Darüber hinaus ist nach Auffassung des vfa der neue Umgang des IQWiG mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (hier: EQ-5D) als äußerst bedenklich einzustufen. So stellt zwar das IQWiG zunächst fest, dass für die vorliegende Nutzenbewertung das Instrument grundsätzlich valide und die Ergebnisse relevant sind. Zugleich werden die verfügbaren Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl nach dem EQ-5D Index als auch nach der EQ-5D VAS aus folgenden Gründen aus der Bewertung vollständig ausgeschlossen:</p> <p>„Diese Ergebnisse werden für die Bewertung nicht berücksichtigt. Der Summenscore kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Die visuelle Analogskala bildet einen globalen Gesundheitsstatus ab. Das zugehörige Ergebnis wird nicht bewertet, da der Aspekt bereits durch die entsprechende Subskala EORTC QLQ-C30 abgebildet werden. Ergänzend sei angemerkt, dass die Effektschätzer beider Skalen bezüglich statistischer Signifikanz übereinstimmen.“</p> <p>Mit der vollständigen Negierung der standardisiert berichteten Ergebnisse zum EQ-5D Index und zur VAS (visuelle Analogskala) distanziert sich das IQWiG jedoch sowohl von internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesund-</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der BREAK-3-Studie mit anderen Instrumenten erhoben (EORTC QLQ C30, EQ-5D), als in der BRIM 3-Studie (FACT-M). Ein indirekter Vergleich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Daher liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heitsökonomie als auch von der eigenen bisherigen Bewertungspraxis des Instituts und des G-BA als Auftraggeber. Es ist in keiner Weise nachvollziehbar, weswegen die in den anderen Nutzenbewertungen (frühe Nutzenbewertungen wie z.B. zu Sitagliptin, Telaprevir, Fingolimod sowie Nutzenbewertung zu Tiotropiumbromid) eingeschlossene und als patientenrelevante Endpunkte anerkannte Ergebnisse des EQ-5D Index und der VAS für das IQWiG im vorliegenden Fall nicht einmal dokumentationswürdig erscheinen. Auch der G-BA selbst stellt wie z.B. in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor fest, dass aus dem EQ-5D Index „zusätzlich statistisch signifikante Vorteile“ resultieren sowie, dass der EQ-5D als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität gilt und eine Verwendung „dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Erhebung der Lebensqualität durch den CFQ-R (...) wünschenswert“ ist.</p> <p>Der für das IQWiG offenkundig neu geltende Stellenwert dieses Lebensqualitätsinstruments wird ohne weitere Diskussionen bzw. eine einhergehende wissenschaftliche Würdigung in einem kurzen Satz verkündet, indem der Summenscore des EQ-5D nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Bezüglich der VAS lautet die Erklärung des IQWiG ebenso wenig nachvollziehbar: „Das zugehörige Ergebnis wird nicht bewertet, da der Aspekt bereits durch die entsprechende Subskala EORTC QLQ-C30 abgebildet wird.“ Diese Begründung ist zudem nicht verfahrenskongruent, da in der parallel veröffentlichten Nutzenbewertung zu Regorafenib die Feststellung hierzu abweichend lautet, dass die VAS einen globalen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesundheitsstatus abbildet und da sie auf einer Frage basiert, alleine nicht geeignet sei, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.</p> <p>Vor dem Hintergrund der zuletzt seitens des G-BA, der Patientenvertretung und des IQWiG selbst immer wieder geforderten Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PROs) bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der neue Umgang des IQWiG mit den Ergebnissen eines weltweit etablierten und als eines der Standardinstrumente geltende EQ-5D zumindest unverständlich.</p> <p>Die im Abschnitt 2.4 zusätzlich getätigte Aussage „Für das generische Instrument EQ-5D lagen keine bewertbaren Ergebnisse vor“ ist ferner für den Leser missinterpretierbar, da hierdurch der fälschliche Eindruck erzeugt wird, dass der Hersteller keine verwertbaren Daten vorgelegt hätte.</p> <p>Die gänzliche Ausblendung der vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspricht zusätzlich den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Die EMA stellt diesbezüglich im EPAR zu Dabrafenib sowohl die Verwertbarkeit der EQ-5D Daten als auch die daraus folgende Vergleichbarkeit der beiden Studienarme fest (Quelle: EMA/CHMP/242419/2013).</p> <p>Der Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde gilt nach Auffassung des vfa ebenso für die vollständige Negierung des Zusatznutzens seitens des IQWiG in der Kategorie Morbidität und Lebensqualität aus den Ergebnissen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30. Auch wenn die Einschätzung der EMA in diesem Punkt relativ vorsichtig ist, so kommt sie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>doch zu der Feststellung, dass: „Evaluation of Quality of life and patient reported outcome data did not give clear indications of improvement with dabrafenib over DTIC overall, although on certain items dabrafenib produced better results than DTIC.“ Ebendieser auch seitens des IQWiG zunächst festgestellter statistisch signifikanter Zusatznutzen wird später wieder aus der Bewertung ausgeschlossen, da ein irrelevanter Effekt nicht auszuschließen sei (in diesem Fall liegt das 95% - Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g nicht vollständig unterhalb der von IQWiG eigens im Sinne der Anwendung einer verschobenen Nullhypothese als Standard definierten Irrelevanzschwelle von -0,2).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Datum	22. Januar 2014
Stellungnahme zu	Dabrafenib
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem Bericht Nr.203 vom 23.12.2013 "Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V" des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegt eine Dossierbewertung für o.g. Medikament zur Vorlage im G-BA vor.</p> <p>Hierzu möchte die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) Stellung nehmen.</p> <p>Die Therapie fortgeschritten metastasierter Patienten mit Melanom hat sich durch die Entwicklung und Zulassung neuer Wirkstoffe in den vergangenen 3 Jahren dramatisch verändert. Dies betrifft in der praktischen Versorgung vor allem die Behandlung mit den neu zugelassenen Inhibitoren von CTLA-4 (Ipilimumab) bzw. mutiertem BRAF (Vemurafenib und Dabrafenib).</p> <p>Im Grundsatz war die Behandlung bis zu dieser Zeit für Patienten im Stadium IV der Fernmetastasierung von Aussichtslosigkeit geprägt. Der sogenannte Therapiestandard mit Dacarbazin war nie in einer kontrollierten Studie mit einem Wirkungsnachweis auf das Überleben positiv geprüft worden und die Wirksamkeit im Hinblick auf das Tumorsprechen war ausgesprochen gering.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist mittlerweile die Behandlung von Patienten mit metastasierendem Melanom mittels Dacarbazin weitgehend durch die effektiveren Möglichkeiten einer Immuntherapie mit Ipilimumab sowie bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom mittels der BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib abgelöst worden.</p> <p>In der 2013 erschienenen evidenzbasierten S3-Leitlinie zur Behandlung des malignen Melanoms wird die Therapie mit BRAF-Inhibitoren in der</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassenen Indikation mit dem Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1b empfohlen.¹ Konkret heißt es bezüglich der medikamentösen Tumorthherapie im Stadium IV: "Bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden".</p> <p>Zum Studiendesign:</p> <p>Die Zulassung von Vemurafenib 2012 erfolgte vor allem auf der Basis einer prospektiv-randomisierten Studie zur Wirkung von Vemurafenib im Vergleich zur Monotherapie mit Dacarbazin (BRIM-3).² Bereits diese Studie zeigte, dass mit der Anwendung von BRAF-Inhibitoren eine Verbesserung der Wirksamkeit in einem Ausmaß einhergeht, das ein ethisches Problem gegenüber Patienten im Kontrollarm aufwirft. Mit einer Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben von 0,37 (95%-Vertrauensbereich 0,26 bis 0,55) war ein Ausmaß der Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt, das Sponsor und Behörden veranlasste ein Amendment vorzunehmen, welches ein cross-over der progredienten Patienten im Dacarbazin-Arm zu Vemurafenib erlaubte.²</p> <p>Vor diesem Hintergrund war es aus ethischen Gründen unumgänglich, weitere kontrollierte Studien mit BRAF-Inhibitoren vor vornherein mit einem cross-over zu konzipieren. Zudem wäre eine Zugangsmöglichkeit für Patienten in einem Kontrollarm mit konventioneller Chemotherapie zu einem BRAF-Inhibitor spätestens nach Zulassung von Vemurafenib ohnehin außerhalb von Studien möglich geworden.³</p> <p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Es ist nachvollziehbar, dass aufgrund der Rasanz der Entwicklung, die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie schwierig zu beantworten ist und die Wahl von Dacarbazin als Vergleichstherapie erscheint vor dem Hintergrund der Konzeption und Initiierung der BREAK-3 Studie nachvollziehbar. Andererseits wäre es aus o.g. Gründen der Behand-</p>	<p>Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO (s. auch Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 4 bis 6) und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Dabrafenib bestimmte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lungsrealität, der vergleichbaren Wirkstoffklasse und der Therapieeffizienz sicherlich zweckmäßig gewesen, Vemurafenib als Vergleichstherapie anzusehen.</p> <p>Dass es für diesen Fall in der Dossierbewertung vermutlich an einer direkt vergleichenden Studie gemangelt hätte, sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass Dacarbazin in der Behandlungsrealität bei metastasiertem Melanom nicht den übergreifenden Standard darstellt, an dem neue Behandlungsverfahren grundsätzlich gemessen werden.</p> <p>Zur Nutzenbewertung:</p> <p>Zum Vergleich von Wirksamkeit und Nutzen von Dabrafenib gegenüber Dacarbazin bestehen schwerwiegende Bedenken der Fachgesellschaft in Bezug auf die Gewichtung der Wirksamkeit von Dabrafenib durch das IQWiG. Das IQWiG stuft in seiner Dossierbewertung vom 02.01.2014 den Zusatznutzen des Präparates im Hinblick auf das Gesamtüberleben als nicht belegt ein. Dieser Einschätzung kann die Fachgesellschaft nicht folgen.</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin <p>wie folgt zu fassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib. <p>und damit Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.</p> <p>Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erfolgt daher nicht.</p>
<p>Paradoxe Weise führt im Fall des vorliegenden Medikamentes gerade der Umstand einer extrem guten Wirksamkeit der Substanz dazu, dass es aus ethischen Gründen nicht möglich ist mittels einer randomisierten Studie den Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber konventioneller</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie zu zeigen.</p> <p>Die ersichtliche Überlegenheit der Therapie mit Dabrafenib gegenüber Dacarbazin macht es ethisch unzulässig, Patienten mit der entsprechenden Mutation in einen Dacarbazin-Arm zu randomisieren und damit wissentlich ihr Überleben mit hoher Wahrscheinlichkeit zu verkürzen. Dass notwendige Angebot für ein schnelles cross-over bei Tumorprogression macht den direkten Nachweis der Überlebenswirksamkeit wiederum praktisch unmöglich.</p> <p>Auch beim Tumoransprechen argumentiert das IQWiG in seiner Dossierbewertung, die mittels Bildgebung festgestellte Größenänderung der Metastasen besäße keine Patientenrelevanz. Nicht selten erhöht sich aber die Lebensqualität durch die in kurzer Zeit verringerte Tumorlast (verbesserte Atmung bei Lungenmetastasen, weniger Schmerzen oder erhöhte Bewegungsfreiheit bei verdrängend wachsenden Metastasen, Stoppen der Blutung bei gefäßarrodierenden Metastasen) erheblich. Dies ist zeitgleich mit einer Besserung des Allgemeinzustandes verbunden. Eindrucksvoll konnte dies mittlerweile für Melanompatienten mit Hirnmetastasen gezeigt werden, wo das Tumoransprechen in der Regel einen unmittelbaren Nutzen für Betroffene herbeiführt.⁴</p> <p>Es erscheint vor diesem Hintergrund unabdingbar, in diesem Fall einen relevanten Surrogatmarker des Gesamtüberlebens für Patienten mit metastasiertem Melanom anzulegen, um zu einer sachgerechten Bewertung der Therapie kommen zu können.</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4, Z.5 S.4, Z.14	<p>Anmerkung:</p> <p>Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie (BREAK-3): Zutreffend ist, dass durch cross-over zum experimentellen Arm eine erhebliche Verzerrung auftritt. Diese dürfte aber nach aller Wahrscheinlichkeit zuungunsten des Effektes einer Überlegenheit in der Wirkung von Dabrafenib ausfallen, und sollte für sich genommen nicht zur Abwertung in der Beurteilung der Effektschätzer bzw. Endpunkte führen.</p> <p>Mortalität (Gesamtüberleben): Aufgrund der Situation, dass unter Dacarbazin progrediente Patienten in hohem Anteil in den experimentellen Arm mit Dabrafenib gewechselt haben, ist der zu erwartende Effekt einer Behandlung mit Dabrafenib auf das Gesamtüberleben im Vergleich zur Behandlung mit Dacarbazin nicht statistisch nachweisbar.</p> <p>Das IQWiG geht auf den Ansatz des pU ein, das progressionsfreie Überleben (PFS) ersatzweise als quantitativen Marker (Surrogatparameter) für das Gesamtüberleben heranzuziehen. Das PFS war von vornherein in Absprache mit den Zulassungsbehörden als pri-</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>märer Endpunkt gewählt bzw. akzeptiert worden, da der genannte cross-over-Effekt auf das Gesamtüberleben erwartbar war.</p> <p>Ziel der Prüfung war der Nachweis eines Nutzens der Therapie für Patienten mit BRAF-mutiertem metastasierten Melanom im Vergleich zur Behandlung mit Dacarbazin. Es ist seitens der Zulassungsbehörden die Verwendung des PFS als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben nicht zum Anlaß genommen worden, dadurch einen patientenrelevanten Nutzen in Abrede zu stellen.</p> <p>Das IQWiG hingegen argumentiert, dass der pU die Validität von PFS als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben (overall survival; OS) nicht nachgewiesen habe. Die eingereichten Belege und Berechnungen reichen dem IQWiG einerseits nicht aus, da sie keine isolierte Betrachtung zielgerichteter Therapien beinhalteten bzw. den Einfluß der Therapieart auf die Korrelation PFS-OS unberücksichtigt ließen. Zum anderen berücksichtige das gewählte Modell nicht ausreichend die Variabilität der Schätzwerte bei der Modellbildung.</p> <p>Die Fachgesellschaft ist an dieser Stelle der Auffassung, dass die Vorgehensweise des IQWiG in der Anwendung seines methodischen Ansatzes hier einseitig ist und zu starr auf eine Art von Alles-oder-Nichts Bewertung hinausläuft.</p> <p>1. Es <i>„fehlt eine spezifische Betrachtung der Studien mit gezielter Therapie.“</i> (S.4, Z.22)</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zahl der entsprechend vorliegenden RCTs ausschließlich zu zielgerichteter Therapie ist so klein, dass hier keine sinnvolle Aussage verlangt werden kann. Bereits die BRIM-3-Studie (Vemurafenib versus Dacarbazin) ließ im Verlauf der Studiendurchführung ein cross-over zum experimentelle Arm zu, was zu einer Verdünnung des korrelativen Effektes führen mußte. Zum Zeitpunkt der Öffnung des Protokolls hin zum Cross-over betrug die Hazard ratio (HR) für OS 0,37 korrespondierend zu einer HR für PFS von 0,26.²</p> <p>Durch das cross-over wurde dies Verhältnis im weiteren Verlauf der BRIM-3-Studie zunehmend verzerrt, da die HR für OS bedingt durch das cross-over zunehmend anstieg. So wurde bei einem update der Studie die HR für PFS mit 0,38, die für OS aber mit 0,76 angegeben, was nachweislich auf das cross-over von Dacarbazin behandelten Patienten zurückzuführen war.⁵</p> <p>Die Studien zu</p> <p>Der einzige darüber hinaus vorliegende RCT zur zielgerichteten Therapie versus Dacarbazin ist die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegende BREAK-3-Studie mit Dabrafenib. Da hier eine Möglichkeit zum cross-over von Beginn an vorliegt, kann sie zur Frage der validen Korrelation von PFS als Surrogatmarker für OS selbst kaum etwas beitragen.</p> <p>Wenngleich die methodischen Probleme in der Evaluation von Surrogatparametern prinzipiell adressiert werden müssen, kommt das</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG legt in seinen weiteren Bewertungen des PFS letztlich zu einer Verkettung von "worst-case"-Szenarios, die zu einer kompletten Ablehnung eines in Art und Ausmaß eindrucksvollen Behandlungserfolges.</p> <p>Im Einzelnen führt dies in der Bewertung zu folgender Einschätzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in einer eigenen Analyse setzt das IQWiG fest, es ließe sich <i>"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."</i> <p>Fragwürdig erscheint diese vom IQWiG verfolgte Strategie, einen Grenzwert festzulegen, um die Risikoreduktion durch die Behandlung mit Dabrafenib soweit zu relativieren, dass in der Summe kein signifikanter Effekt übrig bleibt. Dies betrifft im Einzelnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Homogenität der Intervention ▪ Die Homogenität der Vergleichstherapie ▪ Die Modellierung des Zusammenhangs Surrogatmarker - 	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Varianz der jeweiligen Bestimmtheitsmaße <p>Obwohl jeder dieser Aspekte prinzipiell eine wichtige Einflußgröße für die Quantifizierung und Validierung des Surrogatparameters darstellt, scheint es in der Einschätzung des IQWiG darauf hinauszulaufen, hypothetische Limitationen soweit zu verknüpfen, dass vorliegende Evidenzen weitgehend egalisiert werden.</p> <p>So ist zu bedenken, dass unterschiedliche Klassen von Interventionen heterogene Effekte auf die Surrogatfunktion besitzen können. Dafür gibt es allerdings im vorliegenden Fall keinen Beleg.</p> <p>Erlaubt man verschiedene Klassen von Interventionen mit einer Dacarbazin-Monotherapie zu vergleichen, so ergibt sich ein relativ homogenes Bild eines klaren Zusammenhangs der PFS mit dem Gesamtüberleben. Dies ist in einer aktuellen Analyse zum Zusammenhang von PFS und OS in der Systemtherapie des metastasierten Melanoms, die erstmals systematisch eine, auch im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, hohe Korrelation von progressionsfreiem und Gesamtüberleben nachweist bleibt in dieser Analyse unberücksichtigt.⁶</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S47, Z.9ff	<p>Das IQWiG sieht sich gleichermaßen nicht in der Lage die Endpunkte PFS und Tumoransprechen für sich genommen in die Bewertung einzubeziehen.</p> <p>In der Begründung wird angeführt, dass diese Endpunkte "<i>ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden.</i>"</p> <p>Während der Therapie mit BRAF-Inhibitoren kann häufig neben dem über diagnostische Bildgebung meßbaren Metastasenrückgang auch vom Patienten selbst ein im Unterschied zur konventionellen Chemotherapie oftmals rasches Einschmelzen von Metastasen nahe der Körperoberfläche beobachtet werden. Dies ist zeitgleich mit einer Besserung des Allgemeinzustandes verbunden. Patienten können eher wieder Zeit mit und bei Angehörigen verbringen und eigenen Interessen nachgehen. Das ist als klinisch relevant anzusehen.</p> <p>Im gleichen Maße ist das Tumoransprechen sicher von Relevanz, wenn es einen derartig starken Kontrast darstellt, wie in dem Vergleich zwischen Dabrafenib und Dacarbazin. In der BREAK-3-Studie hatten fast alle Patienten im Dabrafenib-Arm einen Rückgang der Tumormasse. Nach RECIST-Kriterien ergab sich ein objektives Ansprechen, d.h. mehr als 50% Rückgang, in 50% der Dabrafenib-behandelten Patienten. Unter Dacarbazin kam es lediglich in 6% zu einem objektiven Ansprechen.</p> <p>Die Beschränkungen in der Patientenrelevanz dieser Endpunkte</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind der Fachgesellschaft wohl bewußt. Dennoch kommt man nicht umhin bei einem derart ausgeprägten Vorteil einen Nutzen für die betroffenen Patienten zu konstatieren.</p> <p>Vorschlag: Anerkennung der Endpunkte PFS und Tumoransprechen bei entsprechend hohen Effektstärken als Zusatznutzen.</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p>
	<p>Beleglage:</p> <p>Obwohl in der nun vorliegenden Bewertung eine Zusatznutzen nicht erkannt wird, möchte die Fachgesellschaft für den Fall, dass der GBA den Empfehlungen der Fachgesellschaft folgen möchte, eine Stellungnahme zur Beleglage abgeben.</p> <p>In seinen Allgemeinen Methoden beschreibt das IQWiG seine Kategorien zur Bewertung der Evidenz: Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt. (Zusätzlich die Situation nicht beurteilbarer Evidenz) Die Ermittlung der zutreffenden Stufe stellt im Wesentlichen auf die Art der vorliegenden Studien sowie auf die Anzahl der vorhandenen Studien mit hohem Evidenzlevel ab. Für einen Beleg werden grundsätzlich prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien (RCTs) gefordert.</p> <p>Die BREAK-3-Studie ist eine multizentrische Studie in 70 Zentren in 12 Ländern. Das Signifikanzniveau (p-Wert) des Effektschätzers für</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den primären Endpunkt erfüllt das Kriterium ($p < 0,001$).</p> <p>Es ist angesichts der Eindeutigkeit der Ergebnisse nicht zu erwarten und auch ethisch nicht zu vertreten, dass die eine vergleichbare Population erneut gegenüber Dacarbazin oder einem vergleichbaren Präparat in einer prospektiv-randomisierten Studie untersucht wird. Insgesamt stellt die dargestellte Evidenzlage aus der vorliegenden BREAK-3-Studie jedoch eine ausreichende Basis dar, um den Therapienutzen als belegt gelten zu lassen.³</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Beleglage zur Wirksamkeit von Dabrafenib schlagen wir vor den Zusatznutzen im Vergleich zu Dacarbazin als belegt anzusehen.</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p>
S.27, z.15ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>An anderer Stelle werden im Methodenwerk des IQWiG Anhaltswerte für eine Beurteilung der Effektstärken gegeben. (IQWiG Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013; S.53) Diese werden hier zunächst abstrakt für beliebige Effektschätzer beschrieben. Die Anwendung in Überlebenszeitanalysen auf das Ausmaß der Risikominderung, also der Hazard-Ratio, ist jedoch unproblematisch und wird im Methodenpapier explizit beschrieben (a.a.O.)</p> <p>Es wird hier festgelegt, dass der Effekt im Hinblick auf die Gesamt-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mortalität mindestens einen Faktor 0,85 aufweisen sollte. Bezogen auf die Hazard-Ratio wird verlangt, dass die obere 95%-Vertrauensgrenze unter diesem Wert zu liegen habe.</p> <p>Im Hinblick auf die Hazard-Ratio für das PFS ist klar belegt, dass diese Grenze bei der Therapie mit Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin deutlich unterschritten wird. Die Grenzwertbildung des Konfidenzintervalls für das Gesamtüberleben ist naturgemäß unsicher und kann zu einer Relativierung des Zusatznutzens führen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Fachgesellschaft empfiehlt, den Zusatznutzen einer Therapie mit Dabrafenib als belegt anzuerkennen im Vergleich zu Dacarbazin als mindestens beträchtlich einzustufen.</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ – Kurzfassung. JDDG 2013;11:563-94.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-16.
3. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-65.
4. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 2012;379:1893-901.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF(V600E)-mutated melanoma. J Clin Oncol 2012;30.
6. Flaherty KT, Hennig M, Lee SL, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. The lancet oncology 2014.

5.5 Stellungnahme Roche Pharma AG

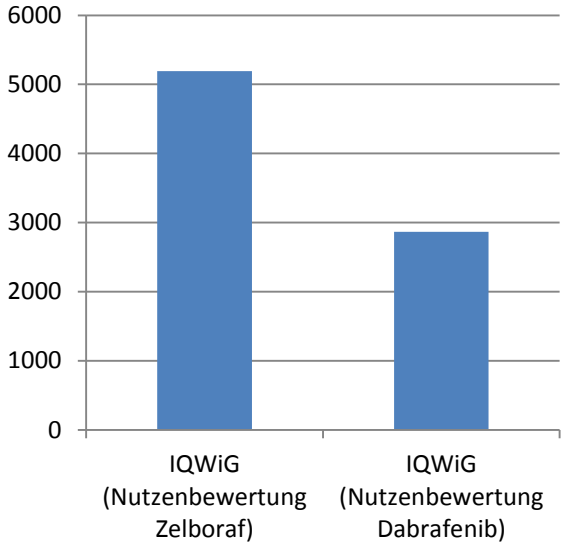
Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Dabrafenib (Tafinlar)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bestimmung der Populationsgröße ist in jedem Dossier eine Herausforderung. Der von GlaxoSmithKline berechnete und vom IQWiG im Prinzip bestätigte Wert ist ebenso wie die entsprechende Berechnung grundsätzlich nachvollziehbar (1;2). Dieser Wert wird in derselben Indikation mittels eines weiteren Modells der Roche Pharma AG im Prinzip bestätigt (3).</p> <p>Problematisch ist nun, dass seitens des IQWiG in einer Indikation („metastasiertes oder nicht resezierbares malignes Melanom“) innerhalb eines Monats zwei unterschiedliche Modelle präsentiert werden, die stark divergierende Schätzungen für die Größe dieser Patientenpopulation zum Ergebnis haben (geschätzte Populationsgröße 2865 für die Nutzenbewertung von Dabrafenib bzw. 5191 Patienten für die Nutzenbewertung von Vemurafenib) (2;4). Es ist anzumerken, dass es sich hier nicht um die Unsicherheitsspanne handelt, sondern um den jeweils als wahrscheinlich anzunehmenden Wert.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 GKV-Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 GKV-Patienten für die Zielpopulation.</p>

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p data-bbox="161 976 1093 1072">Abbildung 1: Geschätzte Patientenzahlen in der Indikation „metastasiertes oder nicht resezierbares malignes Melanom“ auf der Basis zweier verschiedener epidemiologischer Modelle des IQWiG.</p> <p data-bbox="161 1129 1093 1279">Vorgeschlagene Änderung: Die Berechnung der Populationsgröße sollte seitens des IQWiG konsistent erfolgen, bzw. bei Änderungen des Modells und der daraus resultierenden Populationsgröße eine Begründung gegeben werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung stuft das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben als Surrogatparameter unklarer Validität ein. Die von GSK vorgelegte Validierung lehnt das Institut ab. Der Endpunkt PFS geht folglich nicht mit in die Nutzenbewertung ein, da es sich aus Sicht des Instituts nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt. Dies ist unter anderem auch darauf zurückzuführen, dass der Endpunkt mittels bildgebender Verfahren erhoben wurde. Dieser generellen Einschätzung widerspricht die Roche Pharma AG.</p> <p>Unabhängig von der Art der Erhebung des Endpunktes handelt es sich aus Sicht der Roche Pharma AG bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben <i>per se</i> um einen patientenrelevanten Endpunkt im zu untersuchenden Indikationsgebiet. Dieser ist nicht als Surrogatparameter für den Endpunkt Gesamtüberleben zu verstehen, sondern als Morbiditätsparameter. Ein verzögertes Einsetzen eines Progresses bringt für den Patienten in der Regel ein verzögertes</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich der Zulassungsstudien für Dabrafenib (BREAK-3) und Vemurafenib (BRIM 3) vorgelegt.</p> <p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in beiden Studien als kombinierter Endpunkt erhoben, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Die systematische Erhebung des Krankheitsprogresses erfolgte nicht patientenrelevant symptombezogen sondern mittels bildgebender Verfahren. Durch bildgebende Verfahren ermittelte, asymptomatische Befunde sind nicht per se patientenrelevant. Darüber hinaus treffen die für den indirekten Vergleich festgestellten (vgl. Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 7 f.) Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zu. Aus diesen Gründen kann der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie mit sich (5). Auch die deutschen S3-Leitlinien zur Behandlung des malignen Melanoms beschreiben für Patienten im fernmetastasierten Stadium eine Zunahme krankheitsassoziierter Symptome und einen damit verbundenen Verlust an Lebensqualität:</p> <p><i>„Es ist aber denkbar, dass Therapeutika, die eine akzeptable Ansprechrate, möglicherweise verbunden mit einer längeren progressionsfreien Zeit haben, zu einer Verbesserung der Lebensqualität zumindest während einer kurzen Zeit führen. (...) Der Tumorprogress per se führt zu einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität.“</i> (6). Besonders für Patienten in der Palliativbehandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte relevant. Dabei ist es aus Sicht der Roche unerheblich, ob der Progress mittels bildgebender Verfahren oder durch den Patienten selbst festgestellt wurde.</p> <p>Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA ist der Meinung, dass es sich bei dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt („Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.“) (5). Die Scientific Advisory Group (SAG) Oncology der CHMP ist ebenfalls der Meinung, dass besonders bei onkologischen Erkrankungen im metastasierten Stadium mit Überlebensprognosen von</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weniger als zwei bis drei Jahren die Relevanz des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ zu akzeptieren ist, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst (7). Dies ist in der vorliegenden Studie der Fall. In der vorliegenden Studie liefert die Betrachtung der Daten zum progressionsfreien Überleben einen wichtigen Nachweis über die Wirksamkeit des Produktes.</p> <p>Die Roche Pharma AG sieht daher das „Progressionsfreie Überleben“ als patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität. Eine Verzögerung eines Progresses mit der damit verbundenen Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und ist nach Auffassung der Roche Pharma AG im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz von PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation und Berücksichtigung des Endpunktes in die Nutzenbewertung.</p>	

Literaturverzeichnis

- (1) GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG. Modul 3A Dabrafenib Melanom. 2013.
- (2) IQWiG. Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.
- (3) Roche Pharma AG. Modul 3A Vemurafenib Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. 2013.
- (4) IQWiG. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.
- (5) European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.
- (6) Pflugfelder A, Kochs C, Czeschik C, Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom - S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". AWMF Registrierungsnummer: 032-024OL. Version 1.1 - Februar 2013. 2013. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
- (7) European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012. 2012.

5.6 Stellungnahme Medac GmbH

Datum	22.Januar.2014
Stellungnahme zu	Dabrafenib/Tafinlar
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

1. Dabrafenib wurde in Deutschland wie Vemurafenib zur Erstlinientherapie des metastasierten malignen Melanoms bei Patienten mit einer BRAF V600E Mutation zugelassen. Allerdings entwickeln viele Patienten unter BRAF-Inhibitoren und damit auch unter Dabrafenib nach einigen Monaten eine Resistenz und werden progredient (Hauschild et al., 2012; Sullivan and Flaherty, 2013). Laut Berichten erfolgt der Progress in vielen Fällen sehr rasch, so dass es keine Möglichkeit mehr gibt, eine Nachfolgetherapie anzuschliessen.
2. In der Zulassungsstudie BREAK-3 wurde Patienten mit initialer Dacarbazintherapie nach einem Progress der Cross-over in den Dabrafenib-Arm gestattet (Hauschild et al., 2012). Wahrscheinlich aufgrund dieses Cross-overs zeigt sich in in dieser Studie bisher kein signifikanter Unterschied im overall survival. Allerdings sind diese Daten auch ein Hinweis darauf, dass BRAF-mutierte Patienten, bei denen keine rasches Debulking aufgrund von Symptomen erfolgen muss, zuerst eine Therapie mit Dacarbazin beginnen könnten und erst bei Progress auf Dabrafenib wechseln könnten. Dies könnte die einsetzende Resistenz unter dem BRAF-Inhibitor weiter verzögern. Zum heutigen Zeitpunkt steht Patienten nach einem Progress unter einem BRAF-Inhibitor keine wirksame Therapie zur Verfügung.
3. Dabrafenib wurde in einer Phase/II Studie in Kombination mit Trametinib untersucht, einem MEK-Inhibitor, um die einsetzende Resistenz zu umgehen (Flaherty et al., 2012). Diese Daten zeigen ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben bei nicht stärker ausgeprägten Nebenwirkungen. In dieser Kombination ist Dabrafenib allerdings ein bedeutender Partner zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten. Trametinib ist in Deutschland bisher noch nicht zugelassen.

Vemurafenib, der in Deutschland zuerst zugelassene BRAF-Inhibitor, hat einige Nebenwirkungen, die die Lebensqualität von Patienten zum Teil einschränken können, z.B. eine ausgeprägte Photosensitivität (Gelot et al, 2013). Gerade in den Sommermonaten stellt dies für Patienten unter Vemurafenib eine deutliche Einschränkung dar. Dabrafenib besitzt ein etwas anderes Nebenwirkungsspektrum. Dort ist unter anderem die Photosensitivität viel geringer ausgeprägt. Für Patienten, die unter der Photosensitivität leiden, wäre Dabrafenib eine hilfreiche und effektive Alternative. Die Tatsache, dass die beiden BRAF-Inhibitoren unterschiedliche Nebenwirkungsprofile besitzen, ermöglicht es den Ärzten, den Patienten eine individuellere Therapie anzubieten

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich der Zulassungsstudien für Dabrafenib (BREAK-3) und Vemurafenib (BRIM 3) vorgelegt.

Die Studienarme der vorgelegten Studien BREAK-3 und BRIM 3 unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der jeweiligen Behandlungsdauer. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der BREAK-3-Studie 4,9 Monate im Dabrafenib-Arm und 2,8 Monate im Dacarbazin-Arm, in der BRIM 3-Studie 3,1 Monaten im Vemurafenib-Arm und 0,76 im Dacarbazin-Arm. Für beide Studien ist jeweils von einer Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zuungunsten des Verums auszugehen. Da die Verzerrung für die einzelnen Studien nicht bewertet werden kann, kann für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beurteilt werden. Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus wären Vorteile, die sich gegebenenfalls hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen, vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten und fehlenden Nachweise insbesondere zur Mortalität, aber auch zur Morbidität in der Gesamtabwägung der Ergebnisse nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib geeignet.

Literaturverzeichnis

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 380(9839):358-65.

Sullivan RJ, Flaherty KT. (2013) Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer*. 49(6):1297-304.

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, Kudchadkar R, Burris HA 3rd, Falchook G, Algazi A, Lewis K, Long GV, Puzanov I, Lebowitz P, Singh A, Little S, Sun P, Allred A, Ouellet D, Kim KB, Patel K, Weber J. (2012) Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 367(18):1694-703

Gelot P, Dutartre H, Khammari A, Boisrobert A, Schmitt C, Deybach JC, Nguyen JM, Seité S, Dréno B.(2013) Vemurafenib: an unusual UVA-induced photosensitivity *Exp Dermatol*. 22(4):297-8.

5.7 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2014
Stellungnahme zu	Dabrafenib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Dabrafenib (Tafinlar®) wird durchgeführt für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer $BRAF^{V600}$ Mutation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der ausführliche IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen gibt. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dabrafenib ist das zweite, hochwirksame Präparat bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer $BRAF^{V600}$ Mutation.• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung. Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation bei diesen Patienten wider.• Dabrafenib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien und des symptomatischen progressionsfreien Überlebens. Die Remissionsrate ist hoch.• Die Daten zur Überlebenszeit sind wegen frühen Crossovers und fehlender Dokumentation der Postprogressionstherapie nur eingeschränkt bewertbar.	<p><i>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</i></p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Bei Parametern des Patient-Reported Outcome fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und dem Vergleichsarm.• Substanzklassenspezifische, vor allem kutane Nebenwirkungen sind häufig, aber beherrschbar und reversibel. Schwere Nebenwirkungen sind selten. <p>Im indirekten Vergleich ist die Wirkung von Dabrafenib derjenigen von Vemurafenib vergleichbar.</p>	<p><i>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</i></p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Inzidenz des Melanoms steigt weiter. Für 2014 werden in Deutschland 9.600 neuerkrankte Frauen und 10.100 neuerkrankte Männer erwartet. In der Krebsinzidenz steht das Melanom damit inzwischen bei beiden Geschlechtern an 5. Stelle [1], bei jungen Frauen zwischen 20 und 30 Jahren sogar an erster Stelle [2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>In der systemischen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hatte es bis 2011 keine großen Fortschritte gegeben, Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin [3]. Seit 2011 sind von der EMA neu zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Vemurafenib (Zelboraf®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit $BRAF^{V600}$ Mutation (Erstlinientherapie)- Dabrafenib (Tafinlar®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit $BRAF^{V600}$ Mutation (Erstlinientherapie)- Ipilimumab (Yervoy®) für die Immuntherapie beim fortgeschrittenen Melanom <p>Als weiteres Medikament für die Erstlinientherapie von Patienten mit $BRAF^{V600}$ Muta-</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
<p>tion hat die FDA im Mai 2013 auch den oralen MEK Inhibitor Trametinib (Mekinist®) zugelassen.</p> <p>Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Robert, 2011 [4]</td> <td>alle</td> <td>Dacarbazin</td> <td>Dacarbazin+ Ipilimumab</td> <td>502</td> <td>10,3 vs 15,2 n. s.</td> <td>0,76 p < 0,006</td> <td>9,1 vs 11,2 p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Chapman, 2011 [5]</td> <td>BRAF mutiert</td> <td>Dacarbazin</td> <td>Vemurafenib</td> <td>675</td> <td>5 vs 48⁸ p < 0,001</td> <td>1,6 vs 5,3 0,26⁶ p < 0,001</td> <td>0,37 p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Hauschild, 2012 [6] 2013 [7]</td> <td>BRAF mutiert</td> <td>Dacarbazin</td> <td>Dabrafenib</td> <td>250</td> <td>6 vs 50</td> <td>2,7 vs 5,1 0,30 p < 0,0001</td> <td>18,2 vs 15,6 0,76 n. s.⁷</td> </tr> <tr> <td>Flaherty, [8]</td> <td>BRAF mutiert</td> <td>Dacarbazin</td> <td>Trametinib</td> <td>322</td> <td>8 vs 22⁸ p = 0,01</td> <td>1,5 vs 4,8 0,45 p < 0,001</td> <td>0,54¹⁰ p = 0,01</td> </tr> </tbody> </table>								Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	Robert, 2011 [4]	alle	Dacarbazin	Dacarbazin+ Ipilimumab	502	10,3 vs 15,2 n. s.	0,76 p < 0,006	9,1 vs 11,2 p < 0,001	Chapman, 2011 [5]	BRAF mutiert	Dacarbazin	Vemurafenib	675	5 vs 48 ⁸ p < 0,001	1,6 vs 5,3 0,26 ⁶ p < 0,001	0,37 p < 0,001	Hauschild, 2012 [6] 2013 [7]	BRAF mutiert	Dacarbazin	Dabrafenib	250	6 vs 50	2,7 vs 5,1 0,30 p < 0,0001	18,2 vs 15,6 0,76 n. s. ⁷	Flaherty, [8]	BRAF mutiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22 ⁸ p = 0,01	1,5 vs 4,8 0,45 p < 0,001	0,54 ¹⁰ p = 0,01
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																																								
Robert, 2011 [4]	alle	Dacarbazin	Dacarbazin+ Ipilimumab	502	10,3 vs 15,2 n. s.	0,76 p < 0,006	9,1 vs 11,2 p < 0,001																																								
Chapman, 2011 [5]	BRAF mutiert	Dacarbazin	Vemurafenib	675	5 vs 48 ⁸ p < 0,001	1,6 vs 5,3 0,26 ⁶ p < 0,001	0,37 p < 0,001																																								
Hauschild, 2012 [6] 2013 [7]	BRAF mutiert	Dacarbazin	Dabrafenib	250	6 vs 50	2,7 vs 5,1 0,30 p < 0,0001	18,2 vs 15,6 0,76 n. s. ⁷																																								
Flaherty, [8]	BRAF mutiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22 ⁸ p = 0,01	1,5 vs 4,8 0,45 p < 0,001	0,54 ¹⁰ p = 0,01																																								

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Flaherty, [9]	BRAF mutiert	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	172	54 vs 76⁸ p = 0,03	5,8 vs 9,4 0,39 p < 0,001			
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁷n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Da Ergebnisse vergleichender Studien bisher nicht vorliegen, basieren die aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vor allem auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. Bei Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} Mutation kann eine Sequenztherapie mit Einsatz von gezielter und von immunologisch basierter Therapie durchgeführt werden. Die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitor steigert die Remissionsraten auf >75% [9]</p> <p>Die Daten zu Dabrafenib haben dazu geführt, dass dieser Inhibitor im August 2013 von der EMA als Medikament für Europa zugelassen wurde.</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib</p> <p>4.1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland</p> <p>Die BREAK-3 Studie wurde in Europa, Australien, Neuseeland und den USA durchgeführt. Aus Deutschland waren 15 Studienzentren beteiligt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Dabrafenib zu behandelnden Patienten. Crossover war bei Progress vorgesehen.</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erfolgt nicht (s. S. 144).</p> <p>Der Zusatznutzen von Dabrafenib wurde gegenüber der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bewertet. Der Bewertung liegt der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zwischen Dabrafenib und Dacarbazin zugrunde.</p>
	<p>4.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung und entspricht dem Design der Zulassungsstudie.</p> <p>Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle, klinische Entscheidungssituation bei diesen Patienten wider. Bei Pati-</p>	<p>Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO (s. auch Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 4 bis 6) und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Dabrafenib bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enten mit BRAF-Mutation kann heute zwischen den beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib gewählt werden. Für alle Patienten steht neben der Chemotherapie die immunologisch basierte Therapie mit Ipilimumab zur Verfügung.</p>	<p>Dacarbazin wie folgt zu fassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib. <p>und damit Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.</p> <p>Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stimmnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erfolgt daher nicht.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>4. 3. Qualität der Studie</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Dabrafenib beruht auf einer singulären Studie. Diese ist randomisiert und multizentrisch. Die Randomisierung erfolgte 3:1 zugunsten des Verum-Arms. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis einer statistisch signifikanten Reduktion von 67% (HR 0,33) für das Risiko von Progress oder Tod.</p> <p>Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.</p>									
	<p>4. 4. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>Die Patienten-relevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:</p> <p><i>Tabelle 2: Patienten-relevante Endpunkte</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1254 1155 1353"> <thead> <tr> <th>Relevante Endpunkte</th> <th>untersucht</th> <th>Hazard Ratio</th> <th>p Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Relevante Endpunkte	untersucht	Hazard Ratio	p Wert					
Relevante Endpunkte	untersucht	Hazard Ratio	p Wert							

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Überleben	X		n. s.	Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in der BRAK-3-Studie als kombinierter Endpunkt erhoben, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Die systematische Erhebung des Krankheitsprogresses erfolgte nicht patientenrelevant symptombezogen sondern mittels bildgebender Verfahren. Durch bildgebende Verfahren ermittelte, asymptomatische Befunde sind nicht per se patientenrelevant. Ein symptomatischer Progress wurde nur bei 3 Patienten der Studie beobachtet (2 (Dabrafenib) vs. 1 (Dacarbazin) Patient/en).
Progressionsfreies Überleben	X	0,30	< 0,0001		
Symptomatik	(X) als symptomatisches PFS	(0,30)	(< 0,0001)		
Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4)	X		n. s.		
Lebensqualität	X		n. s.		
	<p>4. 5. Gesamt-Überlebenszeit</p> <p>Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der BREAK-3 Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen dem Dabrafenib- und dem Kontroll-Arm, was aber wesentlich durch das Studiendesign bedingt ist, siehe Kapitel 4.5.1.</p>				

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 5. 1. Crossover</p> <p>Im Design dieser Studie war frühes Crossover vorgesehen. Bei der ersten Auswertung lag der Anteil der Crossover-Patienten vom Dacarbazin- in den Dabrafenib-Arm bei 44%, zum Zeitpunkt der letzten vorliegenden Auswertung bei 59%.</p> <p>Crossover ist ein Instrument im Design klinischer Studien [10]. Das Modell sieht vor, dass Patienten bei Krankheitsprogress oder – rezidiv unter definierten Bedingungen nach dem jeweils anderen Arm behandelt werden können. Hintergrund des Crossover-Designs sind ethische Überlegungen. Bei der Testung von in Phase II-Studien sehr wirksamen neuen Konzepten ist es bedenklich, Patienten in einer Erkrankungssituation ohne andere wirksame Behandlungsoptionen die neue Therapieform bzw. das neue Arzneimittel vorzuenthalten. Patienten nehmen nicht primär aus altruistischen Gründen an einer Studie teil. Sie hoffen auf das neue Medikament und darauf, nicht im Placebo-Arm zu landen. Viele Ärzte und Patienten in Deutschland würden der Teilnahme an Studien ohne Crossover Design nicht zustimmen. Diesem Vorgehen haben auch durchgängig die jeweils zuständigen Ethikkommissionen zugestimmt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inwieweit Crossover den Endpunkt beeinflusst, hängt von der Zahl der Crossover-Patienten und von der Stärke des Effektes ab. Durch diese Variablen ist keine Grenze festlegbar, oberhalb derer der Parameter Überleben als Endpunkt nicht beurteilbar ist.</p> <p>Verschiedene Rechenmodelle versuchen, den Crossover-Effekt mathematisch zu korrigieren. Die relativ höchste Akzeptanz haben die Rank Preserving Structural Failure Time Modelle (RPSFTM), die Methode der Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW) und die Iterative Parameter Estimation (IPE). Auch diese und andere mathematische Modelle können zu Verzerrungen führen. Sie geben in der Richtung ähnliche, aber nicht identische Ergebnisse, u. a. in Abhängigkeit von der Zahl der Studienpatienten und des Ausmaßes des Crossover. Ein validierter Standard zur statistischen Korrektur für selektives Crossover in unterschiedlichen Studienbedingungen ist bisher nicht etabliert.</p>	
	<p>4. 5. 2. Postprogressionstherapie</p> <p>Einen weiteren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hat die Postprogressionstherapie mit Substanzen, die die Überlebenszeit der Patienten verlängern können. Eine Dokumentation über die Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 6. Progressionsfreie Überlebenszeit</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde statistisch hoch signifikant (HR 0,30) und klinisch relevant um 2,4 Monate (2,7 Monate vs 5,1 Monate) verlängert. In der Untersucher-unabhängigen Auswertung war der Unterschied mit 3,8 Monaten (2,9 Monate vs 6,7 Monate) noch deutlicher. Dieser positive Einfluss auf den Krankheitsverlauf spiegelt sich auch in den Remissionsraten wider (6% vs 50%).</p>	
	<p>4. 7. Symptomatik</p> <p>Der Einfluss von Dabrafenib auf spezifische, bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom häufiger auftretende und belastende Symptome wurde in der Zulassungsstudie nicht separat abgefragt. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers findet sich aber eine Analyse der Zeit bis zum symptomatischen progressionsfreien Überleben. Hier werden dieselben Ergebnisse wie beim PFÜ (Kapitel 4.6.) berichtet.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 8. Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogen erhoben. Analysierbare Daten lagen bei 96% der Patienten zu Studienbeginn, bei 80% der Patienten nach 6 Wochen und bei 62% der Patienten nach 12 Wochen vor. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen traten nicht auf. Einzige Ausnahme war die emotionale Funktionalität, mit einem signifikanten Vorteil zugunsten von Dabrafenib an zwei Erhebungszeitpunkten.</p>	
	<p>4. 9. Nebenwirkungen</p> <p>Dabrafenib hat ein Nebenwirkungsprofil, das charakteristisch für diese Substanzklasse ist. Dazu gehört das vermehrte Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut, von Keratoakanthomen, von Hyperkeratose, häufig palmoplantar. Die Pathogenese der unter der Therapie mit BRAF Inhibitoren vermehrt auftretenden Plattenepithelkarzinome der Haut ist inzwischen deutlicher geworden [11]. Die Mehrzahl dieser Tumore enthält RAS-, vor allem HRAS-Mutationen. Ihr Wachstum wird durch eine paradoxe Aktivierung des MAPK Signalwegs induziert. Klinisch relevant ist, dass die sorgfältige Beobachtung der Patienten eine frühzeitige Erkennung</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Hauttumoren ermöglicht und ihre chirurgische Entfernung kurativ ist.</p> <p>Weitere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten jeweils bei weniger als 5% der mit Dabrafenib behandelten Patienten in der Zulassungsstudie auf. Die bei 12% der Patienten im Dacarbazin-Arm auftretende Neutropenie CTCAE Grad 3/4 wurde unter Dabrafenib nicht beobachtet.</p>	
	<p>4. 10. Patientenzahl und Therapiedauer</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Die mittlere Behandlungsdauer in der Zulassungsstudie lag für Dabrafenib bei 6,9 Monaten.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Dabrafenib ist das zweite, hochwirksame Präparat bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer <i>BRAF^{V600}</i> Mutation. Es führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien und des symptomatischen progressionsfreien Überlebens. Trotz der durch den Crossover vom Dacarbazin- in den Dabrafenib-Arm be-</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich der Zulassungsstudien für Dabrafenib (Vemurafenib (BRIM 3) vorgelegt. In der Gesamtbetrachtung BREAK-3) und der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dingten, nicht signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens ist die Wirkung von Dabrafenib im indirekten Vergleich mit der von Vemurafenib absolut vergleichbar. Kutane Nebenwirkungen sind häufig, aber beherrschbar und reversibel. Schwere Nebenwirkungen sind selten.	Nachweise ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Borchmann P, Heußner P, Hilgendorf I et al.: Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya>
3. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
6. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet Oncol 380:358-365, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X
7. Hauschild A, Grob AA, Demidov LV et al.: Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-mutated melanoma. ASCO 2012, Abstract LBA 8500. http://abstract.asco.org/AbstView_114_96291.html
8. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 364: 2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1203421
9. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with V600 mutations. N Engl J Med 367:1694-1703, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf
11. Su F, Viros A, Milagre C et al.: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med 366:207-215, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1105358

Mündliche Anhörung



A. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des **Gemeinsamen Bundesausschusses** hier **Wirkstoff Dabrafenib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2014
von 10.05 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hammerschmidt
Frau Dr. Lilla
Herr Dr. Hennig
Herr Dr. Dethling

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Slawik
Herr Dr. Hermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Dr. Knoerzer
Frau Dr. Schöbel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Hauschild
Herr Prof. Dr. Schadendorf

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen hier beim G-BA zur Anhörung im Stellungnahmeverfahren Dabrafenib, bei der wir uns heute wahrscheinlich schwerpunktmäßig mit der Frage der Verwertbarkeit der Studienqualität, der Problematik des Cross-over beschäftigen müssen und mit Sicherheit auch mit der Fragestellung, ob und inwieweit indirekte Vergleiche mit Vemurafenib möglicherweise für die Nutzenbewertung eine Rolle spielen können, ein Punkt, den die DGHO adressiert hat. Es handelt sich um ein mündliches Anhörungsverfahren, dem ein Stellungnahmeverfahren zugrunde liegt, dem eine Nutzenbewertung zugrunde liegt, in der das IQWiG keinen Zusatznutzen gesehen hat. Der pharmazeutische Unternehmer sieht das naturgemäß – ich sage das jetzt einfach einmal – anders und geht davon aus, dass der hier zur Bewertung anstehende Wirkstoff einen beträchtlichen Zusatznutzen habe.

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben GlaxoSmithKline, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, medac Gesellschaft für medizinische Spezialpräparate, Roche und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben heute hier bei der Anhörung als mündliche Stellungnehmer zu Gast Herrn Dr. Hammerschmidt, Frau Dr. Lilla und Herrn Dr. Dethling von Glaxo, Frau Slawik und Herrn Dr. Hermann von Bristol-Myers, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Schöbel von Roche, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Professor Wörmann von der DGHO, Herrn Professor Hauschild und Herrn Professor Schadendorf von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch, beide vom vfa. Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Bevor wir in die Anhörung einsteigen, der routinemäßig zu erfolgende Hinweis, dass wir Wortprotokoll führen. Bitte nennen Sie, bevor Sie sich zu Wort melden, jeweils Ihren Namen und das Unternehmen oder die Gesellschaft oder die Institution, für die Sie dann das Wort ergreifen.

Mein Vorschlag ist, zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, der ja umfänglich Stellung genommen hat, das Wort zu erteilen. Meine ganz herzliche Bitte wäre, nicht das Ganze noch einmal vorzulesen und herunterzubeten, sondern die entscheidenden Probleme zu adressieren und sich eben kritisch mit der Bewertung der Studienqualität durch das IQWiG auseinanderzusetzen. Wichtig wäre für mich und, wie ich glaube, für uns alle, wenn man etwas vertieft die Cross-over-Problematik besprechen könnte, die ja nach Ihrem Vortrag aufgrund von Vorgaben der Ethikkommission, aufgrund von Vorgaben der Zulassungsbehörden im Prinzip als Standard definiert war, und wenn mit Blick darauf eben diese Punkte fokussiert hier noch einmal vorgetragen werden könnten, damit wir die Streitpunkte zunächst einmal abarbeiten können, bevor wir zu den Kleinigkeiten kommen, die dann noch am Rande des Weges abzuhandeln sind, wie Patientenzahlen etc. pp.. Wer möchte beginnen? – Herr Dethling, bitte.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Hecken, vielen Dank für die freundliche Einführung. – Meine Damen und Herren! Ich freue mich, dass wir mit einem neuen onkologischen Präparat von GSK hier sind. Ich möchte zunächst einmal ganz kurz das Team von GSK vorstellen: In der Mitte sitzt Frau Dr. Lilla; sie ist Apothekerin und zuständig für das Melanom im Bereich Medizin. Weiter außen sitzt Herr Dr. Hammerschmidt; er ist

Wirtschaftsmathematiker und vertritt die Gesundheitsökonomie. Einen weiteren Kollegen, Herr Hecken, haben Sie nicht erwähnt: Das ist Herr Privatdozent Dr. Hennig von der Biostatistik; er leitet bei uns die Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Dr. Dethling; ich bin Internist/Dermatologe und leite den Fachbereich Medizin.

Sie haben es erwähnt, um gleich in medias res zu gehen: Die bisherigen Stellungnahmen zu Dabrafenib sind ziemlich weit auseinander. Zunächst einmal zu Dabrafenib: Es ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit einem schwarzen Hautkrebs, metastasiert, also ein Melanom, wenn es die BRAF-Mutation hat. Damit ist es ein BRAF-Hemmer und aus der gleichen Substanzklasse wie Vemurafenib, mit dem Sie sich ja hier ausführlich beschäftigt haben. Die Vergleichstherapie ist auch die gleiche: Dacarbazin, DTIC, eine Chemotherapie. Für GSK ist Dabrafenib eine innovative und hochwirksame Substanz, die das Risiko für einen Krankheitsprogress um 70 Prozent reduzieren kann und mit der eine Überlebenszeit erreicht worden ist, nämlich 18,2 Monate im Median, die weitaus länger ist als alles, was bisher mit Dacarbazin beobachtet worden ist. Das ist, nebenbei gesagt, auch die längste Überlebenszeit, die man jemals in einer Studie in dieser Indikation festgestellt hat. Aber das IQWiG leitet aus dem Dossier keinen patientenrelevanten Zusatznutzen ab.

Ich möchte, wie Sie vorgeschlagen haben, auf das Studiendesign eingehen, weil wohl schon das Design der Zulassungsstudie der Punkt ist, an dem sich die Bewertung auseinanderbewegt. Als diese Studie geplant worden ist – das war im Jahr 2010 –, war die Studie für Vemurafenib schon fast fertig, und es hat sich herausgestellt bzw. gab sehr viele Hinweise, dass Vemurafenib sehr viel wirksamer sein würde als die Chemotherapie. Gleiches wurde auch für unsere Substanz Dabrafenib angenommen. Es ist ja so, dass man, wenn man zwei sehr ungleiche Partner miteinander vergleicht, die Studie sehr genau planen muss; denn man will auf der einen Seite den Nutzen sauber herausarbeiten, auf der anderen Seite aber auch, dass die Patienten im Vergleichsarm möglichst keinen zu großen Nachteil erleiden. Es haben Diskussionen mit Experten, mit der FDA, mit der EMA stattgefunden, und es gibt einen Scientific Advice, der auch im Dossier vorhanden ist. Nach diesen Beratungen wurde das Studiendesign entsprechend angepasst.

Der Hauptpunkt, den ich hier erwähnen möchte, ist das von Ihnen auch schon erwähnte Cross-over, das heißt, Patienten unter Dacarbazin, DTIC, bekamen die Möglichkeit, bei einem Progress, also dann, wenn die Therapie nicht mehr wirkte, den BRAF-Hemmer zu bekommen. Das Cross-over war dabei nicht irgendwann am Ende der Studie vorgesehen, sondern für jeden Patienten von vornherein vorgeplant, unmittelbar nachdem der Progress bestätigt worden war. Und ich muss sagen: Aus heutiger Sicht war das genau die richtige Entscheidung; denn als wir mit der Studie beginnen wollten, waren die Ergebnisse von Vemurafenib öffentlich; und es hat sich gezeigt, wie Sie wissen, dass die Substanz die Überlebenszeit der Patienten verlängern kann. Insofern war eine Studie ohne Cross-over nicht mehr möglich. Es gibt dazu im Dossier auch Stellungnahmen vom Leiter der klinischen Prüfung, der der internationale Studienleiter ist, und auch von der Ethikkommission, die da schreibt, sie hätte sonst diese Studie nicht mehr genehmigt.

Dieses Cross-over hat weitere Implikationen für das Studiendesign; denn der Endpunkt der Studie muss vor dem Cross-over liegen und war entsprechend progressionsfreies Überleben; denn der Endpunkt Überlebenszeit – da sind wir uns mit dem IQWiG völlig einig – wird durch so ein Cross-over hochgradig verzerrt. Dabei ist „verzerrt“ vielleicht gar nicht der richtige Ausdruck; denn es wurde ja ganz bewusst versucht, das Überleben der Patienten im Dacarbazin-Arm möglichst anzuheben auf das Niveau, was man sich von Dabrafenib erwartet hat.

Die Studie ist dann planmäßig verlaufen, hat die Ergebnisse erreicht, die ich zitiert habe, und letztendlich sind 59 Prozent der Patienten aus Dacarbazin zu Dabrafenib gewechselt. Weitere 10 Prozent haben noch Vemurafenib bekommen, also zwei Drittel einen BRAF-Hemmer nach DTIC. Entsprechend war auch die Überlebenszeit in Dacarbazin-Arm nach Intention to Treat aus unserer Sicht angehoben, und die Unterschiede im Überleben waren statistisch nicht signifikant.

Das ist der Ausgangspunkt für das Dossier. Wir haben dann die Daten der Studie in Hinsicht auf den patientenrelevanten Nutzen aufgearbeitet und auch noch weitere Analysen eingeführt. Aber ich will die jetzt nur kurz ansprechen, weil es darum, wie ich denke, dann in der Diskussion gehen wird.

Der erste Punkt ist, dass wir denken, dass beim Melanom, weil es so aggressiv und schnell verläuft, der Endpunkt Progression für die Patienten schon ein wichtiges Ereignis ist; es macht ja schon einen Unterschied, ob die Krankheit noch unter Kontrolle ist oder auf ihr Ende hin verläuft. Insofern denken wir, dass progressionsfreies Überleben in dieser Situation schon für sich einen Wert für den Patienten hat und relevant ist. Wir haben diesen Zusammenhang zwischen PFS und Überleben dann weiter untersucht und haben uns alle veröffentlichten Studien angeschaut, die sowohl PFS als auch Überlebenszeit hatten und einen Kontrollarm Dacarbazin, und haben festgestellt, dass es tatsächlich eine sehr enge Beziehung zwischen PFS und Überlebenszeit gibt: ein kleiner Gewinn an PFS macht einen kleinen Gewinn an Überleben, und ein großer Gewinn an PFS macht einen großen Gewinn an Überleben. Es gibt statistisch gesehen eine sehr hohe Korrelation. Wir denken, dass das so eine Korrelation ist, dass sich schon dadurch PFS als Surrogat für die Überlebenszeit eignet. Diese Analyse ist vor kurzem schon im *Lancet Oncology* erschienen, durch eine Reihe internationaler Experten publiziert. Man kann das dort wissenschaftlich also nachlesen. Das bedeutet für Dabrafenib, dass sich der Gewinn an PFS in einem Gewinn an Überlebenszeit niederschlägt bzw., andersherum ausgedrückt, sich diese lange Überlebenszeit dadurch sehr gut erklären lässt. Das wollte ich zur Nutzenseite sagen.

Bei den Nebenwirkungen waren die Daten anfänglich schwer zu interpretieren. Es gab keinen Vorteil für die eine oder andere Substanz. Da hat uns das IQWiG einen sehr guten Hinweis gegeben, wie man die unterschiedliche Behandlungsdauer berücksichtigen kann; denn Patienten unter Dabrafenib waren länger in Behandlung als unter DTIC. Wenn man das dann so analysiert, ergibt sich summa summarum auch auf der Nebenwirkungsseite ein Vorteil für Dabrafenib. Mehr dazu wahrscheinlich in der Diskussion.

Als letztes möchte ich auf den indirekten Vergleich eingehen, den Sie angesprochen haben. Die zVT in diesem Verfahren ist ja die Chemotherapie DTIC, aber die Standardtherapie beim Melanom ist dann doch sehr rasch ein BRAF-Hemmer geworden, jedenfalls wenn diese Mutation vorliegt und keine Immuntherapie gegeben wird. Wir waren der Ansicht und sind es auch, dass eine Nutzenbewertung vielleicht nicht ganz vollständig ist ohne einen Vergleich der beiden Substanzvertreter. Wir haben also einen indirekten Vergleich über DTIC als Brückenkomparator, wie es heißt, gemacht. Zu dem Ergebnis nur ein Satz: Die Wirkung ist wirklich sehr vergleichbar und auch bei den Nebenwirkungen – da gibt es zwar Unterschiede – ist Dabrafenib jetzt keinesfalls irgendwo gegenüber Vemurafenib unterlegen, sodass sich das in der Summe für uns so darstellt: In diesem indirekten Vergleich sind die beiden BRAF-Hemmer sehr gut vergleichbar, und im direkten Vergleich hat Dabrafenib gegenüber der Vergleichstherapie Dacarbazin statistisch signifikante und klinisch wichtige und auch für den Patienten relevante Vorteile.

Damit erst einmal vielen Dank. Wir sind gespannt auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dethling. – Ich blicke in die Runde. Gibt es Fragen seitens der Bänke? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich denke, Sie haben tatsächlich die Problematik, die in dieser Bewertung liegt, sehr gut beschrieben. Zunächst möchte ich festhalten, dass uns die Herausforderungen beim Studiendesign in dieser Situation natürlich vollkommen klar sind. Nichtsdestotrotz ist es unsere Aufgabe, für dieses Verfahren die vorliegenden Daten nach den Standards der evidenzbasierten Medizin zu bewerten. Das haben wir getan. Ich möchte hier auch explizit hervorheben, dass Sie als erstes Unternehmen einen expliziten Versuch unternommen haben, progressionsfreies Überleben als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Genau diese Frage hat sich uns jetzt in der Bewertung gestellt: Können wir, wenn wir – aus welchen Gründen auch immer – explizit keinen Effekt für Overall Survival sehen, den Effekt, den wir im progressionsfreien Überleben sehen, als Ersatz, als Surrogat für die Frage zum Overall Survival heranziehen? Ich denke, da liegt jetzt einfach die Diskrepanz in unserer Einschätzung der Daten.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt – auch wiederum ganz richtig –, dass wir an Ihrer Surrogatvalidierung zwei wesentliche Kritikpunkte haben. Das ist zum einen die biometrische Methodik, die Sie eingesetzt haben, und zum anderen eine inhaltliche Frage, nämlich die, ob man im Rahmen solch einer Surrogatvalidierung die unterschiedlichen Interventionen, die in diesem Studienpool untersucht wurden, getrennt untersuchen muss. Vielleicht können wir diese beiden Aspekte getrennt behandeln.

Wenn ich mit dem Inhaltlichen anfangen, stellt sich also die Frage: Ist, wenn ich eine Surrogatvalidierung vornehme, notwendigerweise zu prüfen, ob die unterschiedlichen Interventionen, die in meinem Studienpool eingeschlossen sind, einen unterschiedlichen Zusammenhang zwischen der Progression und dem Überleben zeigen? Aus meiner Sicht ist das ein Standard. Es wird in der Literatur regelhaft gefordert, den Einfluss unterschiedlicher Interventionen nachzuuntersuchen. Das haben Sie im Dossier nicht getan. Wir haben das nachgeholt und kommen eben zu dem Ergebnis, dass es tatsächlich unterschiedliche Effekte gibt, je nachdem, ob wir eine zielgerichtete Therapie oder eine systemische Chemotherapie betrachten. Das ist also nach wie vor eine offene Frage. In der Publikation, die Sie schon erwähnt haben, adressieren Sie diese Frage auch. Sie beschreiben, dass Sie diese Fragestellung im Random Effects Model untersuchen; damit sehen Sie diese Fragestellung abgedeckt. Wenn ich mir dann das Ergebnis des Random Effects Models anschauen, stelle ich fest, dass wir eine sehr große Unsicherheit haben, was den Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Overall Survival angeht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die Korrelation liegt, wie ich glaube, bei 0,29. Das ist natürlich ein Bereich, wo es vollkommen unsicher ist, ob es eine Korrelation zwischen diesen beiden Endpunkten gibt.

Wir würden auch nach Ihrer Stellungnahme die Notwendigkeit aufrechterhalten, diese Interventionen getrennt zu betrachten. Damit bleiben wir bei unserem Ergebnis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich möchte erst dem pU die Möglichkeit zur Antwort geben. Dann hatte sich Herr Professor Wörmann gemeldet. Herr Hennig, der am Anfang nicht erwähnt worden war, ist jetzt durch seine Wortmeldung erkennbar anwesend. – Bitte schön, Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Frau Wieseler, vielen Dank für die wertvollen Anregungen, die wir auch in der Stellungnahme entsprechend adressiert haben. Im Wesentlichen

haben Sie ja folgende Punkte angesprochen: Auswahl der Studien, zielgerichtete Therapie vs. nicht zielgerichtete Therapie, wie Sie es ausgedrückt haben, und biometrische Methodik.

Vielleicht zu der zielgerichteten Therapie. Wir haben zunächst natürlich versucht, einen homogenen Studienpool zu etablieren, indem wir uns auf Studien konzentriert haben, die eines gemeinsam hatten, nämlich die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Verfahren, also DTIC. Das war unsere Form, da auch eine gewisse Homogenität hereinzubringen.

Die klinischen Aspekte können, denke ich, andere Kollegen in meinem Team besser beurteilen. Aber wir haben uns natürlich auch die entsprechenden Subgruppen in der zielgerichteten Therapie angeschaut und haben letztendlich auch in dieser Subgruppe eine sehr hohe Korrelation feststellen können, die bei einer Größenordnung von 0,97 lag, also sehr hoch, sehr deutlich. Da diese Korrelation allerdings auf einer sehr geringen Anzahl von Studien – Sie hatten da vier Studien ins Spiel gebracht – beruht, ist naturgemäß das Konfidenzintervall entsprechend breit. Aber auch bei den von Ihnen definierten zielgerichteten Therapien haben wir eine sehr deutliche Korrelation entdeckt.

Zu dem zweiten Punkt, der biometrischen Methodik: Wir haben in den biometrischen Methoden eine ganze Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die sich mit der Frage beschäftigen: Wie gewichte ich denn die einzelnen Studien? Wir haben da etablierte Gewichte genommen, die auch in anderen wissenschaftlichen Publikationen benutzt werden, wie die Fallzahlgewichte – das heißt, eine größere Studie hat ein größeres Gewicht als eine kleine Studie – und haben auch andere Verfahren benutzt, wie das von Ihnen angesprochene Random-Effects-Verfahren, was letztendlich eher zu einer gleichmäßigen Gewichtung führt. Wir haben in all diesen Verfahren eigentlich konsistente Ergebnisse, was den Punktschätzer anbelangt, gesehen, und das Konfidenzintervall – wie Sie ja richtig bemerkten – ist bei den Random Effects natürlich größer. Mit Blick auf die Literatur meinen wir – zum Beispiel sind Verfahren, die fallzahlgewichtet sind, auch Grundlage für das Verfahren von Burzykowski; beim STE-Ansatz wird auch mit diesem Verfahren gearbeitet –, dass wir die Unsicherheit mit Sensitivitätsanalysen entsprechend reflektiert haben und in der Summe zu einer sehr hohen Korrelation bei den Verfahren, die wir gesehen haben, kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich komme zur Diskussion der letzten Monate zurück. Ich bin auch in diesem Falle nicht sicher, ob Overall Survival wirklich ein guter Parameter ist und ob die Surrogatdiskussion hier wirklich stimmt. Ganz pragmatisch: Für den Patienten gibt es kein Surrogat zum Nichtkranksein. Jetzt können wir methodisch vorgehen. Frau Wieseler, im Grunde haben Sie, glaube ich, das gefunden, was wir eigentlich auch verlangen, dass man nämlich für Surrogat eine Metaanalyse braucht, die valide ist für diesen Endpunkt. In fast allen modernen Studien der Onkologie gibt es immer einen Bezug zwischen PFS und Overall Survival im Einzelfall: Wer nicht anspricht, lebt kurz, und wer gut anspricht, lebt länger. Das reicht aber methodisch nicht. Es gibt fast keine Erkrankung mit Ausnahme kolorektales Karzinom, hochmalignes Lymphom, wo es metaanalytisch wirklich eine saubere Korrelation zwischen PFS und Overall Survival gibt. Das liegt vor allem daran, dass die Postprogressionstherapie, also die Therapie nach dem Progress, so variabel geworden ist. Weil so viele Variablen hereinkommen – da ist Cross-over nur ein Thema – verbietet sich das im Grunde. Wenn wir also erreichen wollen, dass nichts bei der Nutzenbewertung herauskommt, dann müssen wir über Surrogate reden, dann ist die Diskussion relativ kurz, geht aber weit am Patienten vorbei.

Wir glauben, dass es speziell beim Melanom, wo die progressionsfreie Überlebenszeit im Kontrollarm mit DTIC immer zwischen 1,5 und 2 Monaten liegt, eigentlich keine Alternative zu einem organisierten vorgesehenen Behandlungswechsel nach dem Progress gibt. Ich glaube, es ist korrekt, dass die Ethikkommission darauf besteht. Wir haben mit dem IQWiG ja vor gut zwei Wochen einmal intensiv diskutiert. Ich glaube, dass man bei Krankheiten, wie zum Beispiel Mammakarzinome, die sehr viel langsamer verlaufen, durchaus ein Design machen kann, wo nicht so frühzeitig ein Cross-over vorgesehen ist, sondern ein früher Datenschnitt, und man damit methodisch sauber so etwas vorsieht.

Hier gab es wohl keine Alternative. Deswegen glaube ich, dass das richtig ist. Ich fand auch die Auswertung vernünftig, dass im Dossier der symptomatische Progress auftaucht. Das ist nah am Patienten dran, und das zeigt genau dieselbe Signifikanz. Ich glaube nicht, dass die Surrogatdiskussion hier hilfreich ist. Die Frage hier ist vielmehr, ob es über RECIST-Kriterien, dass der Tumor kleiner geworden ist, Kriterien gibt, dass dem Patienten mit Dabrafenib geholfen ist. Und da sehen wir, dass es eigentlich dieselbe Wirksamkeit wie bei Vemurafenib gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe als Nächstes Herrn Professor Schadendorf und dann Herrn Professor Hauschild.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde gerne einen Aspekt vertiefen. Ich denke, ungeachtet dieser methodischen Diskussion, die wir eben geführt haben, ist der Punkt, dass mit der Dabrafenib-Therapie ein Überleben von über 18 Monaten erreicht wurde; das haben wir beim Melanom bisher niemals in unserer randomisierten Studiengeschichte erreicht, und das ist hinsichtlich Überleben dieser Patienten quasi einmalig bisher. Diese Situation, dass wir Therapiefortschritte beim Melanom haben, ist ja relativ frisch und neu. Bis 2010 hatten wir keine effektiven Therapeutika zur Verfügung und haben unsere Patienten standardmäßig mit Chemotherapie, vor allen Dingen mit dem DTIC, behandelt; diese Historie ist also noch gar nicht so weit weg. Und wir wissen aus den entsprechenden Metaanalysen, die wir vor zwei Wochen hier zum DTIC diskutiert haben, und den entsprechenden Cochrane-Reviews, die es dazu gibt, dass bei der Therapie mit DTIC die PFS, je nachdem, wie früh man das apparative Staging durchführt, in einer Größenordnung zwischen sechs und zwölf Wochen liegt – das ist ein methodischer Punkt – und das Gesamtüberleben in den internationalen Studien zwischen acht bis zehn Monaten liegt. Erzielt wurde da jetzt ein Unterschied, praktisch ein Gewinn gegenüber den Metaanalysen von DTIC zur jetzigen Therapie von nahezu neun Monaten, also quasi eine Verdopplung des Überlebens.

Wir haben über die ethische Notwendigkeit von Cross-over hier eben schon diskutiert; wir können das gerne mit Blick auf den Patienten noch einmal machen und auch das ethische Dilemma für die Ärzte vertiefen. Ich denke, es ist eindeutig, dass einem betroffenen Patienten schnellstmöglich eine effektive Therapie möglich gemacht werden muss. Deswegen ist das Cross-over zwingend notwendig gewesen; denn der Kenntnisstand, als wir mit dieser Studie begonnen haben, war bereits so weit fortgeschritten. In den USA ist sogar bereits in entsprechenden Zeitungsartikel in der Boulevardpresse, in der *New York Times*, diskutiert worden, ob es ethisch überhaupt noch möglich ist, Patienten diese effektive Therapie vorzuhalten. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass alleine 60 Prozent der Patienten, so wie es erlaubt war in der Studie, mit Dabrafenib behandelt worden sind und weitere 10 Prozent mit dem zugelassenen Vemurafenib; also 70 Prozent der Patienten im DTIC-Arm haben letztendlich eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor als Postprogressionstherapie erhalten.

Insofern ist das Einzige, was man aus dem Kontrollarm folgern kann, die Verzerrung, und dass wir jetzt einen Kontrollarm haben in Form einer ursprünglich DTIC-behandelten Patientenkohorte, deren Überlebenszeit mit über 15 Monaten in einer DTIC-behandelten Kohorte noch nie so hoch gewesen ist – aufgrund der Postprogressionstherapie; das ist die einzige Erklärung, die mir als Kliniker einfällt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor. Eine kleine Korrektur: *New York Times* der Boulevardpresse zuzurechnen, ist wohl relativ gewagt. Sie haben aber das Dilemma ein bisschen auf den Punkt gebracht. Das hat Frau Wieseler eben auch schon adressiert. Wenn man im Kontrollarm exakt bei der zVT geblieben wäre, wäre der Nutzen nachweis wahrscheinlich relativ simpel gewesen. Die Frage ist nur, was nicht nur an ethischen, sondern möglicherweise sogar an strafrechtlichen Imponderabilien entstanden wäre, wenn man mit Blick auf die vorhersehbare Wirksamkeit gesagt hätte: Egal, ihr bleibt jetzt im Kontrollarm, und dann wird eben um der besseren Evidenz willen notfalls Patientenschaden oder jedenfalls Patientennutzen, der ausbleibt, in Kauf genommen. Die Frage ist jetzt, wie man damit sauber methodisch umgehen kann; denn manchmal ist die Problematik ja die, dass im Blick auf evidenzbasierte Medizin methodisch vieles wünschenswert und auch notwendig wäre – das hat Frau Wieseler ja auch adressiert –, was aber in ethischen Grenzräumen an Mauern stößt, wodurch es dann sehr schwer ist, die Prinzipien, die Cochrane oder wer auch immer definiert, durchzuhalten. – Herr Professor Hauschild, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich komme von der Universitäts-Hautklinik Kiel und bin der globale Studienleiter dieser Studie gewesen. Ich will vielleicht aus dem Aspekt heraus noch einmal einen Punkt bringen, der schon diskutiert worden ist, und zwei kurze andere Punkte.

Zum Dilemma mit der vorherigen sogenannten BRIM-3-Studie, die Zulassungsstudie zu Vemurafenib, wo kein Cross-over definiert war. Die Diskussion eines Amendments zu der anderen Studie, wo dann ein Cross-over eingeführt wurde, nachdem die Daten zum progressionsfreien Überleben und Overall Survival vorlagen, fiel genau in die Sitzung der Ethikkommission in Kiel, wo die hier vorliegende BREAK-3-Studie beurteilt werden sollte. Die Ethikkommission schreibt dazu: „Unseres Erachtens sollte Professor Hauschild als Studienleiter grundsätzlich Stellung nehmen, ob der DTIC-Arm aufgrund des aktuellen Kenntnisstandes noch gerechtfertigt ist. Die Empfehlung, DTIC als universellen Standard für Vergleiche einzusetzen, stammt von 2003. Für die jetzige Studie liegt aber bereits in der Beurteilung ein Amendment aus einer anderen Studie, nämlich BRIM 3 vor, in der um eine vorzeitige Beendigung des DTIC-Arms gebeten wird und ein Cross-over erlaubt werden soll.“

Das war die Situation am 28. Januar 2011, als unsere Ethikkommission die Beurteilung geschrieben hat. Unsere Ethikkommission hat also hinterfragt, ob wir überhaupt noch gegen DTIC prüfen dürfen. Das ist vielleicht sogar noch etwas schärfer formuliert. Wir haben in Kiel eine Tradition, dass der Studienleiter zu einer mündlichen Verhandlung eingeladen wird, um die Punkte zu diskutieren. Es gab Mitglieder der Ethikkommission, die gesagt haben, auch dieses Design, das jetzt gewählt wurde und zur Diskussion ansteht, bereite große Probleme und Kopfzerbrechen. Aber durch das frühe Re-Staging und den frühen Cross-over hat die Ethikkommission dem Protokoll zugestimmt. Das vielleicht nur dazu, um zu zeigen, in welche Phase die Diskussion fiel.

Der zweite Punkt, den wir aus meiner Sicht noch nicht diskutiert haben, ist, dass wir zusätzliche Daten haben, die vielleicht auch noch einen zusätzlichen Nutzen versprechen, auch wenn sie vielleicht vom IQWiG nicht entsprechend gewürdigt werden. Für Patienten ist doch

von großer Relevanz, dass die Ansprechrate auch im Hirn 40 Prozent beträgt – die Ansprechrate des besten Chemotherapeutikums beträgt 5 Prozent bei Hirnmetastasen – und hier eine entsprechende, wenn auch nicht randomisierte Verlängerung des progressionsfreien und auch des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte – auch die Daten hochrangig publiziert und überdies die einzige Studie, die das bei Hirnmetastasen überhaupt gezeigt hat. Das heißt, für BRAF-mutierte Patienten – so steht es auch in der deutschen Leitlinie – ist ein BRAF-Hemmer unzweifelhaft Standard.

Der dritte Aspekt, der schwierig in der Studie zu beurteilen war, ist die Lebensqualität, weil in der Studie 70 Prozent der Patienten keinerlei Symptome hatten – das ist der sogenannte ECOG-0-Status, das heißt, sie sind komplett symptomfrei –, was bei metastasiertem Melanom im Vergleich zu anderen Tumoren etwas Besonderes ist, und 30 Prozent ganz geringe Einschränkungen in ihrer Lebensqualität hatten, was einem ECOG 1 entspricht. Das heißt, in dieser Studie mit nahezu symptomfreien Patienten ist es fast unmöglich, eine Verbesserung der Lebensqualität zu zeigen. Aber wir haben eine andere Studie und eine Zusammenführung der Daten mit symptomatischen Patienten gemacht – das Manuskript liegt bei *Annals of Oncology* in der letzten Revision –, in der gezeigt werden konnte, dass nur die BRAF-Inhibitoren, und zwar beide, Vemurafenib und auch Dabrafenib, imstande sind, die Lebensqualität von symptomatischen Patienten zu verbessern, und zwar deswegen – das ist vielleicht für das Gremium hier auch von Interesse –, weil die BRAF-Inhibitoren zu einem Tumoransprechen innerhalb von ein bis zwei Wochen führen. Das heißt, der schnelle Wirkungseintritt bei Patienten mit hoher Tumorlast suggeriert, dass die Lebensqualität sich ad hoc verbessert, und das ist wirklich etwas ganz Besonderes, weil bis jetzt kein anderes Medikament zumindest beim Melanom einen derartig schnellen Wirkungseintritt zeigen konnte. Ich denke, dass diese Aspekte vielleicht wichtig sind für die praktische Beurteilung. Hinsichtlich des Studiendesigns wäre es aus meiner Sicht heraus unmöglich gewesen, auf ein Cross-over zu verzichten. Ich hätte auf die Leitung der klinischen Studie global verzichtet, und die Co-Studienleiter in Australien und in den USA ebenfalls; da waren wir uns einig. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hauschild. – Frau Müller, Frau Wieseler, Frau Teupen. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Herr Hauschild, Sie haben eben einiges schon adressiert, was ich eigentlich fragen wollte. Der zeitliche Ablauf zwischen dem ersten Datenschnitt für Vemurafenib, der erst am 30.12.2010 war, und den Ethikauflagen, die Ende Januar 2011 erfolgt sind, ist ja sehr eng. Hatten Sie zu diesem Zeitpunkt wirklich Ergebnisse vorliegen?

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Am 17. Januar 2011 sind die Daten im Internet publiziert worden als Pressemitteilung der Firma Roche. Da steht, dass Vemurafenib sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben verbessert. Ich erinnere noch einmal daran, dass an dieser Studie das Besondere war, dass die Firma Roche einen sehr ambitionierten Endpunkt gewählt hat, ihn noch mal nachgebessert hatte, weil die Diskussion in der Ethik aufkam, ob man diese Studie ohne Cross-over laufen lassen kann. Das Dilemma, um das einmal ganz ehrlich zu sagen, war, dass es vonseiten der Behörden drei Monate gedauert hat, bis für diese Studie das entsprechende Cross-over dann erlaubt war. Am 17. Januar war klar, dass es geschehen kann, und der erste Patient in Deutschland hat im April ein Cross-over gekriegt, also mit drei Monaten Verzögerung. Bei uns in Kiel hat nur ein Patient aus der Kontrollgruppe, die nur DTIC hatte, überhaupt noch gelebt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe das jetzt verstanden, war aber noch nicht fertig und habe noch eine Frage, einfach, weil mir das noch nicht ganz klar geworden ist. War die Studie ursprünglich geplant auf Overall Survival, und der Endpunkt wurde erst zu PFS geändert? Oder ist das falsch?

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Wovon ich eben geredet hatte, weil Sie mich danach gefragt hatten, war die Zulassungsstudie zu Vemurafenib. Das war ein Co-Primary-Endpoint, wo Overall Survival und progressionsfreies Überleben drin waren, weil ja auch kein Cross-over vorgesehen war. Das Cross-over wurde erst erlaubt nach der ersten Auswertung der Studie, Pressemitteilung 17. Januar 2011. Die Auswertung dieser Studie fiel genau in den Beobachtungszeitpunkt und in die Diskussion unserer Ethikkommission. Und die Ethikkommission hat ihre Kommentare am 28. Januar 2011 an uns gesendet. Das heißt, der Ethikkommission lag schon die Pressemitteilung vor, weil ja damals erlaubt werden sollte, dass alle Patienten mit einem Amendment ein Cross-over kriegen. Das heißt, ich diskutierte jetzt eben, weil Sie danach fragten, die sogenannte BRIM-3-Zulassungsstudie zu Vemurafenib. Zum Studiendesign und den Endpunkten der BREAK-3-Studie können vielleicht die Firmenvertreter mehr sagen, obwohl wir natürlich auch involviert waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, auch zu dem konkreten Fragenkomplex oder nicht? Dann würde ich Sie nämlich gleich vorziehen. Aber zunächst Frau Lilla dazu. – Bitte schön.

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Bei der BREAK-3-Studie stellt sich das folgendermaßen dar: Zum Zeitpunkt der Planung bzw. der Konzeption des Studienprotokolls lagen bereits vor die Phase-I-Studien von Vemurafenib und die Phase-I-Studien von Dabrafenib, die im Juni 2010 beim ASCO präsentiert wurden. Damals wurden schon Ansprechraten von über 60 Prozent beobachtet. Man ist dann im Juli 2010 zur FDA gegangen, initial mit einem Studiendesign, das damals noch OS als primären Endpunkt hatte. In den Gesprächen mit der FDA hat man dann das Design entsprechend angepasst, eben aufgrund der Daten, die jetzt neu vorlagen vom ASCO und auch zu Vemurafenib, und hat dann eben dieses Studiendesign mit Cross-over entsprechend mit PFS als primärem Endpunkt gewählt mit einer 3-zu-1-Randomisierung, um dem Rechnung zu tragen, dass die Dabrafenib-Therapie eben erwartungsgemäß deutlich wirksamer sein würde. Das hat sich auch im Gespräch mit der EMA bestätigt. Der fand Scientific Advice erfolgte im September 2010, und im November 2010 wurde dann die Studie in Deutschland beantragt. Die Ethikkommissionssitzung hat im Januar stattgefunden – das hat Herr Hauschild bereits ausgeführt –, und im Februar wurde der erste Patient weltweit in die Studie eingeschlossen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, dazu.

Frau Dr. Grell: Ich brauche noch einmal Hilfe bei den Daten. Habe ich Sie richtig verstanden: Am 28. Januar 2011 hat bei Ihnen die Ethikkommission getagt, Vemurafenib ist in Europa im Februar 2011 zugelassen und am 15.03.2011 in den deutschen Markt gekommen, es also am 28. Januar noch gar kein Vemurafenib für deutsche Patienten im deutschen Markt gab? Oder bin ich da durcheinander mit den Daten?

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Die Zulassung von Vemurafenib liegt erst seit März 2012 vor. Es gab allerdings vorher ein Expanded-Exit-Programm der Firma Roche zu Vemurafenib, sodass Patienten auch schon Zugang zu Vemurafenib haben konnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild dazu.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Nur ganz kurz, damit da wirklich kein Missverständnis aufkommt: Am 28. Januar 2011 sind die Ergebnisse zusammengetragen worden von den einzelnen Mitgliedern der Ethikkommission, und vorab war der Ethikkommission bekannt, dass die Pressemitteilung von Roche existiert, weil die Firma Roche gesagt hat, die Studie wird jetzt für ein Cross-over geöffnet. Das heißt, Vemurafenib stand dann auch den DTIC-behandelten Patienten zur Verfügung. Das war allerdings, nachdem die Rekrutierung schon lange beendet war, um hier ethisch zu ermöglichen, dass auch die Patienten behandelt werden, die bis dato nur mit DTIC behandelt waren. Das fiel genau in den Zeitraum der Beobachtung und ist deckungsgleich mit dem, was Frau Lilla eben als Zeitschiene aufgeführt hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu oder eine andere Fragestellung?

Frau Dr. Chr. Müller: Nicht direkt zur Zeitschiene, aber schon zu den Datenschnitten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie das jetzt, und dann würde ich danach mit Frau Wieseler und Frau Teupen weitermachen.

Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank, Frau Lilla. Sie haben einige Fragen beantwortet, die ich hatte. Zu einem Punkt muss ich allerdings noch einmal nachfragen. Sie haben gesagt, dass in der BREAK-3-Studie – korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – im Dacarbazin-Arm, in dem eh schon sehr kleinen Kontrollarm, im Endeffekt 60 Prozent der Patienten Dabrafenib und 10 Prozent Vemurafenib erhalten haben. Wir sind ja in der sehr unglücklichen Situation, weil wir sozusagen hier kein Overall Survival zeigen können. Die Frage der Validierung von PFS als Surrogat ist jetzt noch offen für mich. Bloß, um es zu verstehen – es ist ja jetzt alles spekulativ –: Wir hatten ja in der Vemurafenib-Studie auch ein Cross-over, das aber sehr viel später eingesetzt hat. Deshalb konnte gemäß Ihrem Konstrukt bei Overall Survival ein signifikanter Unterschied gegen den gleichen Komparator gezeigt werden, hier aber nicht. Nun frage ich mich: Wir haben ja bei Vemurafenib drei Datenschnitte, die während des Cross-overs zunehmend verzerrt waren. Aber wir haben über alle drei Datenschnitte, also am 30.12.2010, am 31.03.2011 und am 03.10.2011, auch ohne Zensurierung der Cross-over-Patienten einen signifikanten Unterschied im Overall Survival.

Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer von Vemurafenib, der ja auch anwesend ist, dazu einmal etwas sagen? Es ist ja bisher schwierig, sich da ein Bild zu machen, warum dort auch nach Cross-over sozusagen in dem Ausmaß noch ein Overall Survival gezeigt werden konnte. Das stellt für mich dieses Konstrukt ein bisschen infrage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Hennig zuerst, dann Herr Knoerzer.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Natürlich kann ich zu dem Cross-over-Konstrukt in unserer BREAK-3-Studie etwas sagen. Da war es in der Tat so, dass wir von Anfang an die

Cross-over-Möglichkeit ins Protokoll mit aufgenommen haben. Beim ersten Datenschnitt hatten von diesem Cross-over 44 Prozent der insgesamt 63 Patienten, die zu DTIC randomisiert wurden, Gebrauch gemacht. Dieser Cross-over-Anteil stieg mit den weiteren Datenschnitten auf eben jene 59 Prozent an, die Herr Dethling auch schon im Eingangsstatement erwähnt hat, sodass es von Anfang an diese Cross-over-Thematik in einem erheblichen Ausmaß in diesen genannten Prozentzahlen gab, was es methodisch nicht zuließ, einen entsprechenden Unterschied aufzuzeigen. Die Datenlage bei BRIM-3 ist am besten wohl bei der Firma Roche zu erfragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich kann eigentlich gar nicht so viel dazu sagen. Wir sind natürlich sehr froh, dass sich das Gesamtüberleben über die Datenschnitte – auch wenn es sich sukzessive verschlechtert – sehr positiv darstellt. Ein Teil hängt damit zusammen, dass die BRIM-3 eine sehr große Studie ist, wo beide Arme sehr stark sind und man so auch die Evidenzintervalle kleiner kriegt. Aber im Prinzip tue ich mich als Roche ausgesprochen schwer, einen indirekten Ad-hoc-Vergleich durchzuführen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Das sollen Sie auch nicht!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Chr. Müller: Zu den Cross-over-Raten. Können Sie ad hoc zu dem Zeitpunkt zufällig etwas dazu sagen? Bloß, dass man so eine ungefähre Orientierung hat – erster, zweiter, dritter Datenschnitt.

Frau Dr. Schöbel (Roche Pharma): Wir hatten zum zweiten Datenschnitt 50 Patienten aus dem Dacarbazin-Arm, die ein Cross-over in dem Vemurafenib-Arm gemacht haben, und wir hatten dann zum fünften Datenschnitt – wir haben inzwischen insgesamt fünf Datenschnitte für OS – 84 Patienten, die in den Vemurafenib-Arm gewechselt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Von jeweils wie vielen?

Frau Dr. Schöbel (Roche Pharma): Von jeweils 337.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, also deutlich unter den Prozentsätzen, die jetzt hier erreicht wurden. Danke schön. – Dann Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne auf die Ausführungen von Herrn Wörmann zurückkommen. Herr Wörmann, wahrscheinlich habe ich Sie missverstanden, deswegen würde ich das gern noch einmal ansprechen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie sagen, dass das Overall Survival hier eigentlich nicht wichtig sei, es gehe um den Progress. Ich nehme an, da kann ich Sie nur missverstanden haben. Ich glaube, für den Patienten ist in der Tat nach wie vor das Overall Survival ein ganz wichtiger Punkt. Deshalb würde ich es auch immer noch für notwendig halten, dass wir uns ein Bild machen, also fragen, was wir tatsächlich über Overall Survival wissen. Deshalb ist auch aus meiner Sicht dieser Versuch der Surrogatvalidierung in diesem Fall sehr wichtig.

Ein zweiter Punkt, den Sie angesprochen haben und der in der Tat auch Bestandteil unserer Diskussion vor etwa zwei Wochen war, war, dass es natürlich – das ist unbestritten – für den

Patienten relevant ist, wenn ein symptomatischer Progress vorliegt. In dieser Studie wurde symptomatischer Progress adressiert; allerdings ist das insgesamt nur bei drei Patienten beobachtet worden. Das heißt, die Progressereignisse bei den anderen Patienten waren nicht symptomatisch, sondern kamen aus dem bildgebenden Verfahren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu sprechen? – Herr Wörmann und dann Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Natürlich ist Overall Survival extrem wichtig. Für einen 30-jährigen Hodgkin-Patienten, der 50 Jahre Lebenserwartung vor sich hat, gibt es gar nichts Wichtigeres als Überleben; der nimmt alles in Kauf. Aber für die Zusatznutzenbewertung ist Overall Survival in diesen Situationen mit einer relativ langen Überlebenszeit hinterher und der nicht standardisierbaren Postprogressionstherapie ein zunehmend schwieriger Parameter.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich glaube, es ist unbestritten, dass der größte patientenrelevante Nutzen das Gesamtüberleben ist. Umso mehr ist es wichtig, zu betonen, dass im Rahmen der BREAK-3-Studie mit Dabrafenib das Gesamtüberleben für den Behandlungsarm so hoch war wie niemals zuvor. Die Problematik, mit der wir hier kämpfen, ist ja mehr eine methodische Problematik durch die hohe Cross-over-Rate. Wenn die Cross-over-Rate in der vorher zitierten BRIM-3-Studie von Roche nur 25 Prozent zu einem späteren Zeitpunkt war, war hier bereits zu einem frühen Zeitpunkt die Cross-over-Rate fast 70 Prozent, sodass natürlich zu diesem Zeitpunkt eine Aussage über die alleinige Wirksamkeit von DTIC nicht mehr möglich war. Das ist immer dann so, wenn ich effektive Postprogressionstherapien zur Verfügung habe.

Aber wenn wir uns hier jetzt einfach methodisch lösen und das aus der klinischen Sicht betrachten, dann ist doch relativ klar, dass die Effektivität von DTIC so vielfach und so umfangreich in der Literatur evaluiert wurde, dass wir bezüglich der geringen Effektivität von DTIC überhaupt gar keine Zweifel haben. Ich kann grundsätzlich die Diskussion nachvollziehen, dass man sich gelegentlich methodisch schwertut, mit dem Standard of Care zu vergleichen, wenn die Datenlage diesbezüglich schwieriger ist. Mit dem DTIC haben wir praktisch mehr als 20 Jahre Erfahrung und wissen eigentlich um die geringe Effektivität, die wir ja in vielen Studien – auch in Zulassungsstudien – versucht haben zu vergleichen, bzw. bis 2010 ist es niemals gelungen, überhaupt eine Überlegenheit gegen DTIC nachzuweisen. Hier haben wir fast eine Verdoppelung der Überlebenszeit im Vergleich zu Metaanalysen, die wir zu DTIC zur Verfügung haben, im Vergleich zu methodisch korrekt durchgeführten Cochrane-Reviews zum DTIC, sodass ich Diskussionen zur Postprogressionstherapie und zur Verzerrung aus klinischer Sicht, muss ich sagen, eigentlich für völlig irrelevant halte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, dann Herr Ermisch.

Frau Teupen: Ich habe zwei Fragen. Zum eine schreiben Sie in Ihrer Stellungnahme, dass die Lebensqualität anhand des EQ-5D vom IQWiG nicht eingeschlossen wurde. Vielleicht können Sie etwas aus Ihrer Sicht dazu sagen und auch zu den unterschiedlichen Datenzeitpunkten, die vom IQWiG nicht herangezogen wurden, auch bezogen auf die Mortalität.

Dann eine Frage zum Nebenwirkungsprofil – Sie hatten das kurz angedeutet – und vielleicht auch zu den Zahlen von Neutropenien. Da scheint es ja ein besseres Profil für Dabrafenib zu geben. Wenn Sie dazu noch ein paar Ausführungen machen könnten, wäre das schön.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline): Wir haben – das ist richtig – in der BREAK-3-Studie mit zwei Messinstrumenten Lebensqualität erfasst, und zwar einmal mit dem EQ-5D, den Sie ansprachen. Dieser umfasst Dimensionen der Lebensqualität und einen Nutzwert. Insbesondere der Nutzwert zeigt eigentlich, dass sich die Lebensqualität, die ja schon gut war, wie Herr Professor Hauschild gesagt hat, und innerhalb der Studie in beiden Armen stabil geblieben ist, leicht verbessert hat und sich dann zum Zeitpunkt des Progresses – wobei zu berücksichtigen ist, dass immer vor der Durchführung der Studiervisite gefragt worden ist – verschlechtert hat, allerdings nicht signifikant; dazu, das zu zeigen, ist die kleine Studie auch nicht geeignet. Diese Daten, gerade zu dem Nutzwert, wurden vom IQWiG nicht angeschaut. Man muss dazu sagen: Wir sehen beim EORTC-Fragebogen zu zwei Zeitpunkten bei der emotionalen Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil für Dabrafenib gegenüber DTIC, und zwar in den Wochen 6 und 12. Auch bei einigen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfällen sind Vorteile, die erfasst worden sind, statistisch signifikant und auch in einem Bereich, der gemäß einer Validierung aus den 90er-Jahren dieses Fragebogens auch von Patienten als relevant angesehen wird.

In einer zweiten Frage hatten Sie zur Neutropenie gefragt; dazu gebe ich erst einmal weiter.

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Neutropenie ist – ich habe jetzt gerade geblättert – im Vergleich zu DTIC deutlich seltener aufgetreten. Wir hatten nur einen Fall von Neutropenie des Schweregrads III und keinen einzigen Fall von febriler Neutropenie in der Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, wollten Sie auch etwas zu dem „nicht angeschaut“ sagen? Dann würde ich Sie vornehmen. – Also Herr Wörmann und Frau Wieseler dazu, dann Herr Ermisch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte kurz auf das Nebenwirkungsprofil eingehen; Sie, Frau Teupen, hatten ja danach gefragt. Wir haben inzwischen Erfahrungen mit BRAF-Inhibitoren auch bei anderen Erkrankungen. Das ist Off-Label-Use, aber man hat damit inzwischen relativ breite Erfahrungen. Das ist eine völlig andere Welt als die Chemotherapie mit Dacarbazin. Das kann man gar nicht miteinander vergleichen. Ich glaube, wir würden BRAF-Inhibitoren einsetzen, wenn sie gleich wirksam wie DTIC wären, und die Patientenpraxis zeigt das: Es macht einen Unterschied, ob man intravenöse Chemotherapie mit hoher Neutropenierate oder eine Tablette kriegt, bei der die meisten nicht merken, wie das Nebenwirkungsprofil ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler zu dem „nicht angeschaut“.

Frau Dr. Wieseler: Wir haben bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität leider ein Problem, was wir sehr häufig sehen: Die Planung für diesen Endpunkt und die Auswertung dieses Endpunktes sind unzureichend. Wenn Sie sagen, Sie haben an Woche 2 und an Woche 6 bei diesen und jenen Skalen einen statistisch signifikanten Vorteil, dann kann ich das bestenfalls als Data-Mining bezeichnen. Sie haben in Ihrem Protokoll nicht festgelegt, wie Sie die Lebensqualität auswerten wollen. Wir haben daraufhin den längsten beobachteten Zeitraum für unsere Bewertung ausgewählt und mit einem bestimmten statistischen Verfahren ausge-

wertet, das für fehlende Werte adjustiert. Die Auswertungen sind zum Zeitpunkt des Progresses tatsächlich mit einer weiteren Verzerrung belastet, weil Sie so unterschiedliche Beobachtungszeiten in der Auswertung haben. Das können Sie überhaupt nicht mehr kontrollieren. Da beliebig statistisch signifikante Ergebnisse herauszupicken, halten wir nicht für geeignet.

Was den EQ-5D und den Nutzwert angeht, gehen wir davon aus, weil das in der Regel der Standard ist – das ist im Dossier leider nicht genau beschrieben –, dass Sie die Ergebnisse, die Sie bei den Patienten abfragen, mit einem Tarif in diesen Nutzwert umwandeln; wahrscheinlich handelt es sich um den Tarif der Normalbevölkerung aus Großbritannien. Damit ist das keine Einschätzung des Zustands der Patienten durch die Patienten selbst, sondern eine Einschätzung durch Dritte, und diese Einschätzung – das wissen wir einfach aus umfangreicher Forschung – unterscheidet sich häufig von der der Patienten. Deshalb haben wir diese EQ-5D-Ergebnisse nicht herangezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich möchte insbesondere zu dem Punkt Data-Mining Stellung nehmen. Erst einmal möchte ich zur Klarstellung hervorheben: Wir haben bei den Lebensqualitätsmessungen keine Messungen an Woche 2 vorliegen. Es liegen Messungen an Woche 6, an Woche 12 und an Woche 15 vor. An Woche 2 gab es also überhaupt keine EQ-5D-Messungen. Wir haben uns bei unserer Auswertung auf die Zeitpunkte konzentriert, zu denen wir auch noch entsprechende Fallzahlen vorliegen hatten, die eine valide Auswertung ermöglichten. Sie müssen ja bedenken, dass durch das Studiendesign die Hälfte der Patienten im DTIC-Arm, die im Schnitt nur 2,7 Monate progressionsfreies Überleben hatten, gar nicht mehr an Woche 15 Studienteilnehmer waren, weil sie schon wegen eines Progresses ausgeschieden sind. Dementsprechend war unser Ansatz der, uns nicht datengetrieben, sondern getrieben durch die Evidenz, die verfügbar ist, primär auf die Zeitpunkte nach 6 und nach 12 Wochen zu konzentrieren, und wir haben auch bei den von Ihnen vorgeschlagenen Nachanalysen unter Berücksichtigung einer anderen Methodik - Hedges g für die Eingeweihten – nicht nur signifikante Effekte bei der Lebensqualität bezüglich Übelkeit und Erbrechen gesehen, sondern auch relevante aufgrund des Hedges- g -Kriteriums. Von daher möchte ich noch einmal klarstellen, dass wir uns nicht die Sachen herausgepickt haben, die ins Bild passen, sondern uns die Sachen angeschaut haben, bei denen wir auch eine entsprechende Evidenz haben.

Zum Thema EQ-5D und den Nutzwerten spricht mein Kollege Herr Hammerschmidt.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline): Es ist richtig: Da wurde eine Tarif genommen. Neben dem wurde aber auch dargestellt, wie entsprechend dem EQ-5D die Patienten ihre Gesundheit auf der visuellen Analogskala einschätzen. Das ist ja auch die Grundlage für diese Tarife. Insofern wurde auch direkt von den Patienten erhoben, wie sie ihren Gesundheitszustand auf einer Skala anhand der visuellen Analogskala einschätzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild, auch noch zur Lebensqualität.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich erwähnte ja vorhin schon, dass ich nicht der Meinung bin, dass bei einem Design, wo asymptomatische Patienten in die Studie eingeschlossen

werden, bei der Lebensqualität ganz groß zu punkten ist; denn wir können die Lebensqualität mit jeglicher Therapie eigentlich nur verschlechtern, wenn man asymptomatisch ist und 100-prozentige Lebensqualität bei Studienbeginn hat. Also, das ist relativ schwierig. Das müsste man in einem ganz anderen Setting testen, nämlich dann, wenn die Patienten wirklich symptomatisch sind, und dann kann man auch über die Veränderung der Lebensqualität in Form von Signifikanz reden. Aber ich denke, viel relevanter ist die Verträglichkeit; die hat ja auch etwas mit Lebensqualität zu tun. Im DTIC-Arm und im Dabrafenib-Arm hatten je 27 Prozent der Patienten eine Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen, bei Dosisreduktionen waren es 18 vs. 17 Prozent, also auch identisch zwischen beiden Armen, und die Therapieabbruchrate betrug – ich denke, das sagt wirklich alles – 3 Prozent bei DTIC- und 3 Prozent bei Dabrafenib-behandelten Patienten; das heißt, 97 Prozent, um es mal positiv auszudrücken, haben die vorgesehene Therapie durchgeführt. Ich denke, das spricht auch dafür; denn das ist eine der niedrigsten Therapieabbruchraten, die wir jemals in randomisierten Studien hatten. Ich erinnere an eine andere randomisierte Studie mit einer Abbruchrate von 25 Prozent und mehr, auch beim metastasierenden Melanom. Auch das sagt, wie ich denke, etwas zur Verträglichkeit aus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig, noch ergänzend.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich würde zu diesem Aspekt gerne noch ergänzend hinzufügen, dass wir uns auch im Bereich der Nebenwirkungen die Signale genauer angeschaut haben, die wir aufgrund der Lebensqualitätsauswertungen gesehen haben, insbesondere im Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen, zweifellos auch ein sehr patientenrelevanter Endpunkt. Diese Ergebnisse konnten bei der Adverse-Events-Auswertung auch in der Form bestätigt werden, dass unter der DTIC-Behandlung 76 Prozent der Patienten betroffen waren, während im Dabrafenib-Arm 31 Prozent betroffen waren, sodass da die Rate circa um den Faktor 3 reduziert wurde. Wenn man darüber hinaus auch noch die unterschiedliche Beobachtungszeit ins Spiel bringt, die ja circa um den Faktor 1,5 bis 1,6 in dem Dabrafenib-Arm länger war – das wurde ja auch schon erwähnt –, ergibt sich dadurch sogar eine Reduktion um den Faktor 4, das heißt, der Anteil der Nebenwirkungen wird auf ein Viertel reduziert. Die Signale zur Lebensqualitätsauswertung passen also auch mit den Signalen aus der Adverse-Events-Auswertung sehr gut zusammen, die aus unserer Sicht auch in höchstem Maße patientenrelevant sind. Darauf wollte ich hier noch einmal hinweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Ermisch und dann Herrn Rasch.

Herr Dr. Ermisch: Ich möchte nach der langen Diskussion zum Thema Cross-over und Surrogatvalidierung auf den Punkt der direkten Patientenrelevanz des Progresses zurückkommen. Wenn ich es nicht ganz falsch gelesen habe, gab es neben der Änderung des Protokolls zum Cross-over auch noch die Ergänzung des Protokolls, dass Patienten, bei denen trotz Progresses ein weiterer Profit der Behandlung mit Dabrafenib bestand, im Dabrafenib-Arm bleiben konnten. Als ich das gelesen habe, habe ich mich gefragt, wie dann die Patientenrelevanz des Endpunktes Progress einzustufen ist, wenn die Patienten trotz Progresses noch von der Therapie profitieren, quasi draufbleiben?

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Das ist eine sehr gute Frage. Zu einem schnellen Wechsel auf eine Nachfolgetherapie nach Dacarbazin/DTIC – das sagen uns auch die Ex-

perten – gibt es keine Alternative, weil ja schon eine wirksame Therapie danach zur Verfügung steht. Unter den BRAF-Hemmern, die ja doch sehr viel länger wirken, scheint es in der Tat so zu sein, dass die Erkrankung nicht sofort in den Progress übergeht, sondern dass es eine Übergangsphase gibt, in der vielleicht irgendwo eine neue Metastase auftritt, aber der Rest noch unter Kontrolle ist. Wir haben so viele Fragen von Prüfern im Laufe der Studie bekommen, ob sie nicht diese Patienten weiterbehandeln können, weil die noch profitieren würden, dass es das fünfte oder sechste Amendment dann erlaubt hat. Das hat aber sozusagen an der Auswertung der Studie nichts weiter geändert. Ich denke, das ist eine Besonderheit dieser BRAF-Hemmer, dass sie schon eine ziemlich lange Wirkung zeigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schadendorf zu der Fragestellung, bitte.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Die Möglichkeit der Behandlung nach einer festgestellten Progression ist etwas Besonderes. Das hängt letztendlich auch mit den Definitionen, was Progression ist, zusammen, die ja in den RECIST-Kriterien klar festgelegt sind, zum Beispiel das Auftreten von neuen Metastasen. Wenn zum Beispiel eine einzelne neue Metastase auftritt, ist es klar als eine Progression definiert.

Wenn diese Metastase zum Beispiel an einer Lokalisation auftritt wie beispielsweise der Haut oder auch als eine singuläre Metastase im Hirn, dann gibt es sehr effektive Möglichkeiten, diese isolierte Metastase zu behandeln und den gesamten Nutzen der Therapie für die restliche Systemerkrankung zu erhalten. Die Art und Weise des Progresses ist ein klein bisschen anders als bei vielen anderen Chemotherapien; es ist praktisch eine Minimal Progressive Disease, der einfach erfahrungsgemäß klinisch bei etwa 20, 25 Prozent der Patienten zu beobachten ist. Hier kommt es eben nicht zu einer explosionsartigen weiteren Ausbreitung der Erkrankung, sondern der Tumorfortschritt ist entweder auf eine einzelne Läsion beschränkt, oder es erscheint eben nur sehr wenig zusätzliche Tumormasse neu, die anderweitig zu kontrollieren ist, zum Beispiel durch Chirurgie oder Strahlentherapie, und der Gesamtnutzen ist für den Patienten durch eine Fortführung der Therapie aufrechtzuerhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu noch Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich möchte einen kleinen statistischen Aspekt dazu noch ergänzen. Ja, es gab diese Patienten, die Sie angesprochen haben, die nach Progress weiter Dabrafenib erhalten haben, aber es gab keinen Effekt auf die Auswertung, weil sie natürlich zu dem Zeitpunkt durchgeführt wurde, als der Progress stattgefunden hat. Von daher gab es da also keine Beeinflussung auf die primäre Auswertung des PFS.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Fasse ich das so richtig zusammen, dass zwar die RECIST-Kriterien für den Progress gewählt wurden, Sie sie aber eigentlich bei diesen Patienten als nicht relevant einstufen, da unter den BRAF-Hemmern die RECIST-Kriterien nicht aussagekräftig sind, da sie nur einen minimalen Progress andeuten und damit keine Patientenrelevanz besitzen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte diese Zusammenfassung entweder bestätigen oder widerlegen? – Dann fangen wir mit Herrn Dethling an und dann Herr Hauschild.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Herr Ermisch, ich kann Sie in diesem Punkt jetzt nicht widerlegen. Wenn Sie es so sehen, dann gibt es solche Fälle. Es gibt Patienten, bei denen es offenbar Sinn macht, sie über den Progress hinaus mit der Therapie zu behandeln. Das gibt es bei den BRAF-Hemmern; dass es das bei Dacarbazin gibt, wage ich zu bezweifeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich möchte das aus Sicht des Klinikers kommentieren. Ich glaube, so formal ist das gar nicht, wie es sich hier anhört. Natürlich gelten für alle Tumoren die gleichen RECIST-Kriterien. Wenn es im Protokoll so drinsteht, gelten sie nach wie vor. Also ich denke nicht, dass man hier für „targeted therapies“ eine Ausnahme bilden sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nicht bilden sollte, sondern gebildet hat.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Absolut. – Ich sage jetzt einmal aus klinischer Sicht, wie das Ganze zustande kommen kann. Wir haben einen Staging-Termin vereinbart, der radiologische Befund dauert zwei Wochen. Das gibt es bei uns durchaus, weil keiner befinden kann, bis wir den schriftlichen Befund haben. Was macht man in der Zeit, in der man das Ergebnis noch nicht hat? Man führt die Therapie fort, gerade wenn der Patient nicht massiv progredierend und symptomatisch ist. Das heißt, hier kann es zu einer Verlängerung der Therapie kommen.

Auch ein zweites Szenario ist relativ einfach beschrieben: Die Patienten selbst sagen: Mir geht es gut unter der Therapie und ich habe eine einzige neue Läsion, meinerwegen eine Hautmetastase, entwickelt. – Nach RECIST bedeutet das, dass es Progress der Erkrankung ist. Jede neu aufgetretene Metastase ist Progress der Erkrankung. Aber die anderen Metastasen können durchaus in Remission gegangen sein, bei Leber und Lunge also rückläufig sein. Bei so einem Patienten würde man als Kliniker ungern die Therapie beenden – sie wird fortgeführt. Auch in der heutigen Situation würden wir das immer so machen: mit jedem Medikament fortführen. Und das Gleiche gilt aus meiner Sicht heraus für DTIC. Das heißt, auch dort würden Sie die Therapie in Zweifelsfällen fortführen, wenn der radiologische Befund nicht eindeutig ist. Das heißt, es wird immer solche Grenzfälle geben, wo jegliche Therapie fortgeführt wird. Ob vielleicht diejenigen beim DTIC mehr davon überzeugt sind, dass es nicht wirkt, und beim Dabrafenib mehr, dass es wirkt, das bleibt jedem selbst belassen. Aber das ist die klinische Situation. Ihre Frage ist aber sehr gut, weil uns das natürlich auch gewundert hat, dass es doch 20 Prozent waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Unsere Anmerkung geht in die Richtung der Frage von Frau Teupen und dem Umgang mit dem EQ-5D. Das haben wir schon in unserer Stellungnahme hinreichend beschrieben. Der neue Umgang mit dem EQ-5D-Index und dem EQ-5D-VAS hat uns verwundert, denn diese Endpunkte wurden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom IQWiG durchaus berücksichtigt und als patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen. Für den G-BA selbst war der EQ-5D-Index in einem Verfahren sogar – das war das Verfahren zu Ivacaftor – der ausschlaggebende Endpunkt.

Ich stimme in einem Punkt Frau Wieseler natürlich zu: Der EQ-5D-Index basiert auf einem „tariff“; das stimmt. Ich sehe allerdings ein Problem beim Umgang mit diesem Endpunkt. Es

wurde in diesem Raum einmal der Vorwurf geäußert, die Hersteller und die Zulassungsbehörden würden die Lebensqualitäten nicht hinreichend berücksichtigen. Die EMA hat diese Endpunkte im EPAR sehr wohl aufgegriffen, auch den EQ-5D-Index. Die Fragestellung der EMA mag nicht zu 100 Prozent kongruent sein zu der in der frühen Nutzenbewertung, aber es ist sicherlich keine gesundheitsökonomische Evaluation. Insofern würde ich schon den EQ-5D-Index als patientenrelevanten Endpunkt sowohl im Rahmen der Zulassung als auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sehen.

Die Beschreibung in der frühen Nutzenbewertung, warum man den EQ-5D nicht akzeptiert hat, ist relativ kurz. Man schreibt, das sei ein Nutzwert und damit kein eigentlicher Nutzenparameter. Wir haben uns mit diesen Begrifflichkeiten ein bisschen schwergetan. Nutzenparameter haben wir im IQWiG-Sprachgebrauch noch nicht so häufig angetroffen. Nutzwert als Begriff steht sehr wohl auch im Methodenpapier des IQWiG, und zwar zur Kosten-Nutzen-Bewertung. Ich lese einfach mal die ein, zwei Sätze daraus vor:

In seiner weiten Bedeutung umfasst der Begriff „Nutzen“ nicht nur die Gesundheitseffekte einer Intervention per se, sondern berücksichtigt auch den Wert, den der Patient diesem Effekt zuschreibt (sogenannte Nutzwerte/Utilities). Diese Nutzwerte können zur Gewichtung von Effekten genutzt werden und hierdurch die Bedeutung eines Effektes aus Sicht der Betroffenen erhöhen oder reduzieren.

Also, wenn das nicht ein patientenrelevanter Endpunkt ist, dann weiß ich auch nicht weiter.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Den entscheidenden Punkt haben Sie selbst zitiert. Es geht darum, ob ein Patient diesen Gesundheitszustand bewertet oder nicht. Das ist ja hier explizit nicht passiert – das ist noch einmal bestätigt worden –, sondern es ist der Tarif der Allgemeinbevölkerung verwendet worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hammerschmidt und dann Herr Dintsios.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline): Es stimmt, es ist einmal der Tarif verwendet worden, aber einmal auch in diesem Rahmen des EQ-5Ds die visuelle Analogskala, die vom Patienten selbst ausgefüllt wird. Insofern wurden auch – beide Daten sind dargestellt – patientenerhobene Daten verwendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich greife auf, was Frau Wieseler vorhin gerade geschildert hat. Zuerst steht in der IQWiG-Bewertung wortwörtlich, dass es sich um Nutzwerte handelt, die per se einen Nutzenparameter darstellen. Die Frage ist jetzt für Frau Wieseler ein Argument, das für den einen Teil dieser Nutzwerte gilt, dass bei der Erhebung sozusagen im Rahmen eines Time-Tradeoff – ich gehe davon aus: bei der englischen Bevölkerung, weil das ein britischer Tarif war – hier quasi die Präferenzen der Allgemeinbevölkerung hinterlegt sind. Bei der VAS gilt das nicht. Aber ich frage zurück an das IQWiG: Wie würde man damit umgehen, wenn Time-Tradeoff- oder Standard-Gamble-Verfahren angewendet würden?

Die zweite Frage ist: In welchem der Lebensqualitätserhebungsinstrumente überhaupt per se wird jemals die Wertbestimmung der Lebensqualität patientenseitig erhoben? Die anderen Lebensqualitätserhebungsinstrumente sind reine psychometrische Konstrukte. Da fragen Sie doch den Patienten auch nicht, was er mit dem Ergebnis anfangen kann und wie er das selber zu-

der einordnet. Das ist in Wahrheit noch intransparenter. Und nur zur Erinnerung: Der Nutzwert basiert auf einer Theorie, für die der Nobelpreis vergeben wurde, der Erwartungsnutzentheorie, der Random Utility Theory. Er ist damit theoretisch fundierter als Teile der psychometrisch basierten Lebensqualitäts-Erhebungsinstrumente.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. Der Nobelpreis als solcher ist sicher ehrenvoll, Obama hat auch einen bekommen, ob jetzt dadurch wirklich Evidenz zu generieren imstande ist, das wage ich hier einmal zu bezweifeln. Aber egal.

Wir haben Herrn Wörmann und dann Frau Wieseler, und dann würde ich gerne kurz auf die Patientenzahlen eingehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir machen uns jetzt unbeliebt. Ich finde trotzdem, dass eine Schwachstelle dieser Studie die Patient-reported Outcomes sind. Da gibt es viele Studien, die deutlich besser aufgestellt sind. Das ändert nichts für uns an der Gesamtbewertung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das haben Sie auch geschrieben in der Stellungnahme. – Frau Wieseler, zwei Sätze noch, und dann schauen wir uns die Patientenzahlen an.

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube, es geht jetzt hier zu weit, den Unterschied zwischen Lebensqualität und Utilities zu diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei wir noch viel Zeit haben. Aber besser ist, wenn Sie es nicht machen.

Frau Dr. Wieseler: Also, die Zeit würden wir damit ohne Weiteres rumkriegen. Wir haben noch zwei andere Fragen.

Ich glaube, diese Unterschiede und ihre Berechtigungen hier zu diskutieren, würde zu weit führen. Dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Beschreibung des Einflusses der Erkrankung auf die Lebenswirklichkeit des Patienten darstellt und per se patientenrelevant ist, steht, glaube ich, nicht infrage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. Sie haben gesagt, Sie haben noch zwei andere Fragen.

Frau Dr. Wieseler: Zum einen eine Frage zu der Auswertung der unerwünschten Ereignisse. Sie haben ja ganz richtig darauf hingewiesen, dass wir da Probleme beschrieben haben, weil wir einfach unterschiedliche Beobachtungszeiten haben und damit die naiven Proportionen so nicht aussagekräftig sind. Wir haben vorgeschlagen, dass man das Problem durch eine Time-to-Event-Analyse heilt. Sie haben jetzt das Inzidenzdichteverhältnis vorgelegt. Dazu haben wir in unserem Bericht geschrieben, dass wir das eigentlich nur bei sehr kleinen Raten für aussagekräftig halten. Deshalb vielleicht meine Frage an Sie: Warum haben Sie diese Auswertung gewählt? – Die zweite Frage würde ich gerne im Anschluss stellen.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Das ist eine berechtigte Frage. Wir haben uns bei der Auswertung mit den Inzidenzdichte-Ratios auch an Ihren Ausführungen orientiert. Sie hatten ja in der IQWiG-Stellungnahme dieses Verfahren angeführt, zwar auch auf die Limitationen hingewiesen, haben das aber auch als adäquate Auswertungsmöglichkeit gesehen, die nach

unserer Auffassung letztendlich auch diese unterschiedlichen Gewichte mit berücksichtigt. Letztendlich läuft es bei diesen Verfahren ja darauf hinaus, dass Sie die einzelnen Häufigkeiten bezüglich der Beobachtungszeit gewichten. Dementsprechend haben wir diese Verfahren auch angewendet.

Das Alternativverfahren, das Sie vorgeschlagen haben, also eine Time-to-Event-Analyse durchzuführen, ist aus methodischer Sicht sicherlich eine interessante Alternative, aber aus Patientensicht ist es, wie wir meinen, nicht nur entscheidend, wann ein Ereignis auftritt, sondern auch, wie viele Ereignisse auftreten und wie viele Patienten von den Ereignissen betroffen sind. Deswegen haben wir diesem Verfahren, das wir angewendet haben, mehr Bedeutung zugemessen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. Wie gesagt, die Limitationen, die insbesondere bei höheren Raten bestehen, sind einfach noch einmal zu diskutieren.

Meine zweite Frage. Wir haben die Frage des Gesamtüberlebens ja nach wie vor nicht wirklich geklärt, auch nach der Surrogatvalidierung nicht. Ich denke, dass Sie aufgrund des Studiendesigns, das Sie angelegt haben, diese Problematik voraussehen konnten. Meine Frage deshalb: Haben Sie erwogen, zu dem Zeitpunkt, als Vemurafenib verfügbar war, eine direktvergleichende Studie zu machen? Eine aktiv vergleichende Studie gegen Vemurafenib wäre ja die andere Möglichkeit, um den Überlebens effekt Ihres Präparates zu beschreiben. Dann könnte man sehen, ob Sie ein vergleichbares Überleben haben oder Vor- oder Nachteile bezüglich des Überlebens. Sie hätten in dieser Studie auch die postulierten Vorteile, was die unerwünschten Ereignisse angeht, adressieren können. Meiner Kenntnis nach gibt es eine solche Studie nicht. Die Frage ist: Warum nicht, und planen Sie solch eine Studie? Damit könnten Sie den Patienten Auskunft darüber geben, was eine Behandlung mit Dabrafenib für ihr Überleben bedeutet.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Frau Wieseler, das wäre in der Tat eine theoretische Möglichkeit gewesen. Allerdings war zu dem Zeitpunkt, zu dem Vemurafenib zugelassen war, diese Studie schon fertig, und vermutlich würden wir dann hier mit einer noch nicht ganz ausgewerteten Vergleichsstudie sitzen. Die Vergleichsstudie ist aber nicht gemacht worden. Wir haben stattdessen eine andere Substanz studienparallel untersucht und haben auch schon Weiterentwicklungen gemacht. Insofern haben wir uns dafür entschieden, quasi die Therapie weiter voranzutreiben, und haben jetzt keine Vergleichsstudie gemacht; denn die Daten waren uns so vergleichbar, dass sich aus Sicht von GSK das vielleicht für die Patienten nicht so unbedingt gelohnt hätte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Vielleicht noch zur Dynamik der Entwicklung in dem Feld. Wir haben ja vorhin von der Problematik gesprochen, dass die BREAK-3-Studie in ihrem Design quasi ein bisschen eingeholt wurde von den Ergebnissen der ersten BRIM-3-Studie und der Problematik, die sich aus ethischen Gründen ergeben hat. Sie haben recht, auch aus wissenschaftlicher Sicht wäre es interessant gewesen, einen Vergleich zwischen beiden Substanzen zu haben, nicht nur, was die Wirkung angeht, sondern auch, was das Langzeitüberleben und das Nebenwirkungsspektrum angeht. Allerdings ist, wie gesagt, die

Entwicklung so dramatisch schnell – inzwischen gibt es ja Phase-II-Daten in der Kombination von Dabrafenib mit einem MEK-Inhibitor, mit Trametinib –, dass sich GSK offensichtlich entschieden hat, nicht Monotherapie Vemurafenib gegen Monotherapie Dabrafenib praktisch zu überprüfen, so wie das Ihr Wunsch aus methodischer Sicht war, sondern die möglicherweise neue Standardtherapie, die Kombination von Dabrafenib mit Trametinib, im Vergleich zur Monotherapie einmal mit Dabrafenib und einmal in einer zweiten unabhängigen Phase-III-Studie mit Vemurafenib zu prüfen. Erste Ergebnisse aus dieser Studie werden irgendwann im Laufe dieses Jahres möglicherweise zur Verfügung stehen, aber die entsprechen dann quasi dem neuen Standard, eine Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor, gegen möglicherweise dann den neuen Standard, nämlich einer Kombination von BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor. Somit würden wir die BRAF-Inhibitoren derzeit als den aktuellen Therapiestandard für alle Patienten mit V600E-Mutation sehen, so wie es auch in der S3-Leitlinie niedergelegt ist und von Herrn Professor Hauschild schon entsprechend zitiert wurde, werden aber möglicherweise zukünftig, in etwa zwölf Monaten, von einem neuen Therapiestandard für diese Patienten berichten können und müssten hier wahrscheinlich auch darüber diskutieren, nämlich über die Kombination von BRAF- plus MEK-Inhibitor, die dann erneut eine Überlegenheit zu möglicherweise beiden BRAF-Inhibitoren demonstrieren kann – unzweifelhaft hoffentlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte, und dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das, was Herr Schadendorf ansprach, ist genau der Punkt. Des Weiteren steht das zweite zugelassene Arzneimittel Yervoy[®], die ganze Immuntherapie ja auch dem BRAF-positiven Patienten zur Verfügung. Das heißt – Frau Wieseler, ich entschuldige mich hinterher bei Ihnen –, das ist eine korrekte Elfenbeinstudie, aber nicht mehr der medizinischen Realität entsprechend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön Herr Wörmann. – Frau Müller, bitte. – Frau Müller zieht zurück. Gibt es noch Fragen zu dem Komplex? – Das ist nicht der Fall. Dann müssen wir noch kurz über die Patientenzahlen sprechen. Es war adressiert worden von Roche im Stellungnahmeverfahren, dass es hier Inkonsistenzen zwischen den Patientenzahlen gebe. Bei Dabrafenib sind wir in der Größenordnung von 2.800, während wir bei Vemurafenib bei über 5.000 liegen. Insofern müssten wir uns hier noch einmal darüber unterhalten, woraus die Unterschiede bei den Patientenzahlen resultieren könnten. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Das lässt sich relativ leicht erklären. Es gibt in der Fachinformation von Dabrafenib im Abschnitt 5.1, wenn ich mich richtig erinnere, einen Hinweis, der die Population stärker einschränkt. Auf diesem Hinweis der Fachinformation beruht diese unterschiedliche Patientenzahl.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte dazu.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Es dreht sich ja tatsächlich nur um die IQWiG-Modelle. Die Modelle der pharmazeutischen Unternehmer sind grosso modo die gleichen, und es gibt eben eins, das abweicht. Wir haben versucht, das IQWiG-Modell in der Dabrafenib-Bewertung nachzuvollziehen. Da gehen Sie schon auf alle Stadien mit ein, Frau Wieseler. Ich bin jetzt nicht ganz sicher – vielleicht habe ich es jetzt auch bloß nicht richtig verstanden –, wo Sie diesen Unterschied sehen. Im Grunde werden ja alle Stadien von I bis IV auch in beiden Modellen von Ihnen herangezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild, zunächst Sie und dann Frau Wieseler noch einmal.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Sind Sie so lieb und sagen Sie noch einmal die Zahlen, die kolportiert wurden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Kolportiert wurde gar nichts, sondern die Zahlen stehen in der IQWiG-Bewertung. Wir haben es bei Dabra mit 2.865 und bei Vemura mit 5.191 zu tun, also eine um 50 Prozent höhere Quote.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Wir haben ja ein Register, das sehr gut geführt ist. Aus dem Register geht eine Todesfallquote von 15 Prozent bei 18.600 Melanomen in Deutschland hervor. Wenn man das einmal hochrechnet, komme ich für mich auf knapp 3.000 Patienten. Und nur die versterben ja, die eine Fernmetastasierung kriegen. Die Heilungsquote dort ist uns nicht bekannt, dürfte aber klein sein, sodass die Zahl von knapp 3.000 extrem realistisch ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: In die Patientenzahlen gehen gemäß Zulassung die Patienten der Stadien III und IV ein, und bei Dabrafenib ist es so, dass in der Fachinformation das metastasierte Stadium III ausgeschlossen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf, noch einmal dazu.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Das metastasierte Stadium III ist eigentlich nur das Stadium, in dem das dazuzuzählen ist, was nicht mehr chirurgisch angehbar, zu resezieren ist. Ansonsten sind im Stadium III die Patienten, die eine regionale Metastasierung haben, sprich eine Lymphknotenmetastasierung. Standard of Care ist hier die chirurgische Ausräumung dieser Patienten; danach sind die Patienten tumorfrei. Es ist dann zu erwägen, ob eine adjuvante vorbeugende Therapie durchzuführen ist, die heute nicht Gegenstand der Erörterung ist. Nur die Patienten, die chirurgisch nicht mehr angehbar sind und zum Beispiel Lymphknoten bis ins kleine Becken hoch gewachsen haben, würden eigentlich unter diese Definition fallen und sind quasi auf der Grenze zum Stadium IV, weil, wie gesagt, die Ausdehnung schon so ist, dass sie nicht mehr operabel ist. Die Anzahl dieser Patienten ist verschwindend gering. Also bezogen auf die Gesamtpatientenzahl, die hier behandelt wird, macht es wahrscheinlich weniger als 5 Prozent aus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ganz kurz noch als Nachtrag. Die 5 Prozent stimmen überein mit dem, was wir in den anderen Studien hatten. Das ist in der Tat ein ganz kleiner Prozentsatz. 95 Prozent sind operabel und damit tumorfrei und kommen für eine Systemtherapie nicht in Betracht. Das sind Kandidaten für adjuvante Therapiestudien, die im Moment gerade durchgeführt werden.

Ganz kurz noch mal zu der Zahl 2.800, die ich eben nannte. Sie müssen sie natürlich durch zwei teilen wegen der BRAF-Mutationen, die bei höchstens 50 Prozent der Patienten vorliegen. Ich hatte das bezogen auf alle Patienten, die in Deutschland sind, und auf alle, die im Stadium IV sind. Bei den BRAF-Mutierten sind es dann 50 Prozent davon, sodass ungefähr 1.400 übrig bleiben würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lilla, bitte.

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Ich hätte zum Verständnis eine Rückfrage an Frau Wieseler. Wir können hier gerade nicht ganz nachvollziehen, worum sich die Diskussion dreht. Das Anwendungsgebiet von Vemurafenib und Dabrafenib ist im Wortlaut identisch. Deswegen sind auch die Zielpopulationen quasi identisch und die Modelle, wie Herr Knoerzer schon sagte, geringfügig unterschiedlich.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe die Fachinformation gerade leider nicht vorliegen, deshalb kann ich Ihnen nicht die exakte Stelle nennen, in der diese Referenz vorliegt, nach der, so wie Herr Schadendorf das beschrieben hat, diese Patienten im Stadium III, die aber noch resezierbar sind, herausgenommen werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir werden das noch einmal nachprüfen. Ich glaube, das kriegen wir jetzt nicht heraus. Wir können auch sagen, das ist dann eben nach übereinstimmender Auffassung eine relativ kleine Gruppe, die darunterfällt, und man auf alle Fälle den Unterschied zwischen den jetzt am Schluss 1.400 und 5.000 nicht erklären kann. Das habe ich jetzt einfach einmal – iudex non calculat – kopfrechenmäßig herunterdekliniert, sodass wir an der Stelle auf alle Fälle nicht über 2.800 vs. 5.300 sprechen, sondern über eine Gruppe, die vielleicht bei 1.400, 1.500 liegt, und eine Vergleichsgruppe, die möglicherweise marginal darüber liegen könnte und jetzt unter Vemurafenib eben die korrekte Patientenzahl wäre. Das habe ich jetzt so für mich mitgenommen. Damit müssen wir uns dann beschäftigen.

Ich sehe: Keine Fragen mehr. Dann möchte ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen. Sie müssen nicht, dürfen aber gerne. Ich glaube, wir haben hier umfänglich die Streitfragen diskutiert. – Bitte schön, Herr Dethling.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Ich bedanke mich zunächst für die ganz intensive und sehr interessante Diskussion, beruhend auf Ihren guten Fragen. Ich glaube, wir haben in der Tat die Substanz, wir haben das Studiendesign und die Unsicherheiten diskutiert, die es bei den Wirksamkeitsdaten mit dem vorliegenden Design gibt. Wir haben den Aspekt Lebensqualität angesprochen, die sich nicht verschlechtert hat, und den Bereich Nebenwirkungen. Vielen Dank für diese Diskussion.

Aus unserer Sicht ist noch einmal zu wiederholen, dass wir trotz der Unsicherheiten, die das Design der Studie mit sich brachte, der Ansicht sind, dass die Gesamtschau der Evidenz, die wir haben, doch einen patientenrelevanten Nutzen erkennen lässt. – Insofern vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Es war aus unserer Sicht eine wirklich sehr spannende Diskussion.

Wir werden jetzt im Lichte der schriftlichen Stellungnahmen, der Nutzenbewertung durch das IQWiG und der Ergebnisse der heutigen Anhörung zu entscheiden haben. Einzelne Teilnehmer sehen wir ja gleich schon bei der nächsten Anhörung. Sie werden wir, wie wir eben schon gehört haben, auch in absehbarer Zeit wiedertreffen, spätestens dann, wenn es um Kombinationstherapien geht.

In diesem Sinne: Danke schön und einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 11.35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-B-053 – Dabrafenib

Stand: Oktober 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dabrafenib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittel-anwendung in Betracht kommt, muss das Arznei-mittel grundsätzlich eine Zulassung für das An-wendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet".</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • Operative Resektion • Strahlentherapie: Primärbehandlung primärer maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Ge-meinsamen Bundesausschusses zu im Anwen-dungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss vom 2. August 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care • Beschluss vom 6. September 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis-se zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungs-gebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche.</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>nicht angezeigt</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>nicht angezeigt</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe, Leitlinien, www.cellpharm.de
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Dabrafenib L01XE23 Rafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. (SPC Tafinlar® 2013-09)
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (FI Zelboraf® 2013-06)
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. (FI Yervoy® 2012-06)
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (FI Detimedac® medac)
Temozolomid L01AX03 Temodal®	G-BA-Beschluss vom 20. Dezember 2005: Erteilung eines Auftrags zur Erstellung der Bewertungen für Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Auftragsrückgabe (BfArM-Schreiben 04. Juni 2010), da Antrag auf entspr. Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu® wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome), [..] (FI Cecenu® medac, September 2012)
Fotemustin L01AD05 Muphoran®	Behandlung des disseminierten malignes Melanoms, insbesondere bei gleichzeitiger Metastasierung im Gehirn. (FI Muphoran® Servier Österreich) <i>nicht im deutschen Markt</i>
Interferon α 2a L03AB04 Roferon®-A	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke > 1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind. (FI Roferon®-A, April 2013)
Interferon α 2b L03AB05 IntronA®	Malignes Melanom: Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z.B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten. (FI IntronA®, März 2013)

Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:.....	181
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	181
Systematische Recherche:.....	181
Literatur:.....	187

Indikation für die Recherche:

malignes Melanom

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Übersicht "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt (Recherche am 15.10.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Ipilimumab/Vemurafenib (Stand März 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP, und auf die GBA und IQWiG Websites. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der beiden Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update-Recherche ergab 74 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 2 Quellen eingeschlossen (der G-BA Beschluss und der IQWiG Bericht zu Vemurafenib). Zusammen mit der ursprünglichen Recherche, ergab dies 16 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA Beschlüsse / IQWiG-Berichte	
<p>G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. 06.09.2012</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>

<p>G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab. 02.08.2012</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>IQWiG. Bericht Nr.133. Vemurafenib. Dossierbewertung. Stand 13.06.2012</p>	<p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p>
<p>IQWiG. Bericht Nr.130. Ipilimumab. Dossierbewertung. Stand 27.04.2012</p>	<p>Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie <i>best supportive care</i>.</p>
<p>Cochrane Reviews</p>	
<p>Crosby T et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.</p> <p>Sasse AD et al. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.</p>	<p>Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine RCTs vorhanden <p>Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Überlegenheit der Chemoimmunotherapie vs. Chemotherapie • increased response to treatment when immunotherapy was added to chemotherapy, but no difference was seen in survival rate and toxic effects were increased
<p>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</p>	
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NHS, 2006.</p>	<p>“Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Evidenz aus RCTs zur Überlegenheit der systemischen Behandlung mit Dacarbazin vs. best supportive care. Polychemotherapie zeigt im Vergleich zu Dacarbazin keine signifikanten Vorteile beim overall survival

Leitlinien	
<p>Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC). Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.</p> <p>Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.</p> <p>SIGN. Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edingburgh: SIGN, 2003.</p> <p>Marsden JR et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Für die Patienten mit metastasierten Melanomen, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, ist keine bessere Alternative zu Dacarbazin verfügbar (die Qualität/Methodik der Empfehlungen ist nicht nachvollziehbar). • Behandlung im Stadium IV: Als Standardchemotherapie kann Monotherapie mit Dacarbazin eingesetzt werden (Evidenzgrad II). Es werden lediglich Responderaten benannt. Kombinierte Chemotherapien verlängern nicht die Lebensdauer. • Empfehlung: Patienten mit metastasierten Melanomen werden mit Chemotherapie und/oder palliativer Versorgung behandelt (Empfehlungsgrad C). • Dacarbazin ist die Standardtherapie im Stadium IV (Empfehlungsgrad A). • Eine Erweiterung der Dacarbazin-Therapie um Interferon Alpha und Tamoxifen ist nicht empfehlenswert außerhalb des klinischen Settings und verbessert nicht die Lebenserwartung (Empfehlungsgrad A). • U.K. guideline: management of cutaneous melanoma. 2010 Revised, Recommendations for metastatic disease: • Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C)
Institutionelle Hinweise zu Komparatoren, Sonsige Quellen wie narrative/nicht-systematische Reviews	
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.</p> <p>Lui P et al. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evi-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Genannter Standard-Comparator: Best supportive care • Dacarbazin derzeit Goldstandard in der Therapie des malignen Melanoms

<p>dence from randomized trials. <i>Cancer Treat Rev</i> 2007; 33 (8): 665-80.</p> <p>Garbe C et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. <i>Melanoma Res</i> 2008; 18 (2): 152-60.</p> <p>Larkin J, Gore M. Malignant melanoma (metastatic). <i>Clin Evid</i> (Online) 2008; 08: 1718.</p> <p>Nashan D et al. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2007; 21 (10): 1305-18.</p> <p>Quirt I et al. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. <i>Oncologist</i> 2007; 12 (9): 1114-23. / National Horizon Scanning Centre. Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie - Kombinationen • Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie – Kombinationen • Keine Evidenz für Nutzen einer Chemotherapie im Vgl. zu „best supportive care“ • In Anbetracht der moderaten Nebenwirkungen kann eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. • Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie • Goldstandard Dacarbazin • Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie • Evidence indicates that single-agent TMZ has a similar efficacy and toxicity profile to DTIC, • addition of IFN to temozolomide resulted in higher response rates; survival was similar for both treatments, combination was associated with higher toxicity
---	--

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Dabrafenib:

Cochrane Library am 15.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	958
#2	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1722
#3	#1 OR #2: from 2011 to 2012	64

Cochrane Reviews [3] | Other Reviews [4] | Clinical Trials [48] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [3] | Cochrane Groups [0]
 0 Cochrane Reviews, 0 Other Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 12.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract]	85866
#16	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract] Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	848
#17	Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract] OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))))	87589
#18	Search (#4) AND #17	360
#19	Search (#16) OR #18	928
#20	Search (#16) OR #18 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	188

#20 46 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 12.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract]	85866
#5	Search guideline*[Title]	43611
#6	Search (#4) AND #5	131
#8	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract] Filters: Practice Guideline; Guideline	72
#9	Search (#6) OR #8	167
#10	Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	20

#10 9 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten der Deutschen Krebsgesellschaft per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „Melanom“, „Hautkrebs“, „Melanoma“ und „Skin Cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **74** Quellen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Ipilimumab/Vemurafenib

MEDLINE (PubMed) am 23.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Major Topic]	4298
#2	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Terms] Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	51
#3	Search "lomustine"[Supplementary Concept]	1623
#4	Search "dacarbazine"[Supplementary Concept]	3972
#5	Search (((("ccnu"[Title/Abstract]) OR "ceenu"[Title/Abstract]) OR cecenu[Title/Abstract]) OR "belustine"[Title/Abstract]) OR "lomustine"[Title/Abstract]	1798
#6	Search ((((((("biocarbazine"[Title/Abstract]) OR "decarbazine"[Title/Abstract]) OR "deticene"[Title/Abstract]) OR "dimethyl imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "dtic"[Title/Abstract]) OR "dimethyl triazeno imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "icdt"[Title/Abstract]) OR "dacarbazine"[Title/Abstract]	2276
#7	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6	6936
#8	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR "malignant melanoma"[Title/Abstract]	66024
#9	Search (#7) AND #8	1479
#10	Search (#7) AND #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	14

#2 → Dokumente komplett in Datenbank

#10 → 12 Dokumente noch importiert

Cochrane Library am 23.03.2011

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Melanoma explode all trees	908
#2	(melanoma):ti,ab,kw	1629
#3	(#1 OR #2)	1629
#4	(Dacarbazine):ti,ab,kw or (Biocarbazine):ti,ab,kw or (Decarbazine):ti,ab,kw or (Deticene):ti,ab,kw or (Dimethyl Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw	558
#5	(Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw or (DTIC):ti,ab,kw or (ICDT):ti,ab,kw	221
#6	(Lomustine):ti,ab,kw or (Belustine):ti,ab,kw or (CCNU):ti,ab,kw or (Cecenu):ti,ab,kw or (CeeNU):ti,ab,kw	553
#7	(#4 OR #5 OR #6)	1105
#8	(#3 AND #7)	289
#9	(#8), from 2005 to 2011	54
#10	(#1 OR #2):ti,ab,kw , from 2005 to 2011	7

#9: Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [2]

#10: auf CR beschränkt → von 7 keine neuen relevanten Dokumente

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC und der Deutschen Krebsgesellschaft per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „Melanom“, „Hautkrebs“, „Melanoma“ und „Skin Cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 95 Quellen.

Literatur:

Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC). Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.

http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=476, Zugriff am 25.03.2011.

Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.

<http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/cp111.pdf>, Zugriff am 16.03.2011.

Crosby T, Fish R, Coles B, Mason M. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 2008; 18 (2): 152-60.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. September 2012. Berlin: G-BA, 2012.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 13.06.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012.

Larkin J, Gore M. Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2008; 08: 1718.

Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.

Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.

Nashan D, Muller ML, Grabbe S, Wustlich S, Enk A. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21 (10): 1305-18.

National Horizon Scanning Centre. Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1182/1688.f7e6b8c4e1515c8735800711f434f73d.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NICE, 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28907/28907.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12092/53378/53378.pdf>, Zugriff am 15.03.2011

Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist* 2007; 12 (9): 1114-23.

Sasse AD, Sasse EC, Clark Luciana GO, Ulloa L, Clark Otavio AC. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edinburgh: SIGN, 2003.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign72.pdf>, Zugriff am 30.03.2011.

3. Addendum A 13-35

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

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

Schlagwörter: Dabrafenib, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Dabrafenib, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung	2
2.2 Informationsbeschaffung und Studienpool	2
2.3 Endpunkte für den indirekten Vergleich	3
2.4 Aussagekraft des indirekten Vergleichs	3
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
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
3 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
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

Abkürzung	Bedeutung
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 Dossiervorlagen 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 ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BREAK-3 (BRF113683) Dabrafenib vs. Dacarbazin	ja	ja	nein
BRIM-3 (NO25026) Vemurafenib vs. Dacarbazin	nein	nein ^b	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 ^a	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 Tumoransprechen für den indirekten Vergleich heran. Beide Endpunkte werden mithilfe bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt. PFS und Tumoransprechen 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/m² 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) ^a		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 ^{b,c} , n (%)				
III ^d	7 (4)	4 (6)	20 (6)	13 (4)
IV	180 (96)	59 (94)	317 (94)	325 (96)
TNM-Klassifikation: Fernmetastasen ^b , n (%)				
nicht resezierbares Stadium III ^{c,d,e}	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) ^f	7 (2) ^f
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)
Therapieabbrucher, n (%)	80 (43) ^g	46 (73) ^g	113 (33,6) ^h	206 (71,3) ^h

(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.
2. GlaxoSmithKline. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib: Dossier [online]. 09.2013 [Zugriff: 13.03.2014]. URI: <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.
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). URI: 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>.