

IQWiG-Berichte – Nr. 364

**Dabrafenib/Trametinib –
Addendum zu den Aufträgen A15-39
und A15-40**

Addendum

Auftrag: A16-05
Version: 1.0
Stand: 24.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dabrafenib/Trametinib – Addendum zu den Aufträgen A15-39 und A15-40

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.02.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-05

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:

- Beate Wieseler
- Ulrich Grouven

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der neu vorgelegten Daten.....	2
2.1 Sensitivitätsanalyse zum EQ-5D	2
2.2 Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten	3
2.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zum 2. Datenschnitt	4
3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
4 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	2
Tabelle 2: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschte Ereignisse
VAS	visual analogue scale

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.02.2016 mit ergänzenden Bewertungen zu den Aufträgen A15-39 (Dabrafenib [neues Anwendungsgebiet] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] und A15-40 (Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [2] beauftragt.

Mit seinen schriftlichen Stellungnahmen zu diesen Dossierbewertungen [3,4] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben in den Dossiers zu Dabrafenib und Trametinib [5,6] hinausgehen. Dabei handelt es sich insbesondere um Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse zum EQ-5D, Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten und Ergebnisse zu Nebenwirkungen für den 2. Datenschnitt vom 13.03.2015. Der Auftrag des G-BA umfasst die Bewertung der vom pU vorgelegten Daten, dabei insbesondere die Frage der Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Die ergänzend vorgelegten Angaben betreffen die Studie COMBI-v, in der die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib mit Vemurafenib verglichen wird. Diese Studie wurde sowohl für die Bewertung des neuen Anwendungsgebiets von Dabrafenib (Dossierbewertung A15-39 [1]) als auch für die Bewertung von Trametinib (Dossierbewertung A15-40 [2]) herangezogen. Das vorliegende Addendum bezieht sich deshalb auf diese beiden Dossierbewertungen (jeweils auf den Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib mit Vemurafenib).

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

2 Bewertung der neu vorgelegten Daten

2.1 Sensitivitätsanalyse zum EQ-5D

Im Dossier des pU lagen für den Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D keine verwertbaren Daten vor, weil der pU als Schwellenwert für die Responderanalyse die Untergrenze der in der Literatur beschriebenen Spanne von 7 bis 10 Punkten verwendet hat und diese Entscheidung nicht zumindest durch eine Sensitivitätsanalyse, die die Robustheit des Ergebnisses untersucht, ergänzt hat. Mit der Stellungnahme legte der pU eine Sensitivitätsanalyse mit einem Schwellenwert von 10 Punkten vor. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der beiden Analysen. Das Verzerrungspotenzial dieser Analysen ist hoch, weil es sich bei der VAS des EQ-5D im vorliegenden Fall um einen patientenberichteten Endpunkt in einer offenen Studie handelt und weil es wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zu potenziell informativen Zensierungen kommt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
COMBI-v						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^c						
Responderkriterium 7 Punkte^d	352	11,4 [9,5; n. b.] 147 (42)	352	5,6 [5,4; 7,4] 180 (51)	0,63 [0,50; 0,78]	< 0,001
Responderkriterium 10 Punkte^e	352	12,9 [11,0; ; n. b.] 137 (39)	352	6,5 [5,6; 8,3] 172 (49)	0,62 [0,49; 0,77]	< 0,001
a: Schätzung mithilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen b: Berechnet mithilfe des Wald-Chi-Quadrat-Tests. c: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014. d: Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. e: Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus						

Mit beiden Responsekriterien gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil der Kombination von Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib. Für den Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht, Subgruppenanalysen zu anderen Merkmalen liegen nicht vor.

Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination von Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als beträchtlich eingestuft.

2.2 Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten

In seinen Dossiers zu Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) [5] und Trametinib [6] hat der pU ausschließlich Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. Subgruppenanalysen zu den anderen patientenrelevanten Endpunkten fehlten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil der Kombination von Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib für das Gesamtüberleben bei Frauen, nicht jedoch bei Männern. Da für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte keine Subgruppenanalysen vorlagen, blieb unklar, ob auch bei den anderen Endpunkten eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (oder ein anderes Subgruppenmerkmal) vorlag oder nicht. In der Gesamtschau der Ergebnisse war der Zusatznutzen für Männer deshalb nicht quantifizierbar.

Mit seiner Stellungnahme legte der pU Subgruppenanalysen nach Geschlecht für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte (mit Ausnahme der spezifischen unerwünschten Ereignisse [UE]) vor. Subgruppenanalysen für diese Endpunkte für die weiteren Subgruppenmerkmale (Alter, BRAF-Mutationsstatus, Stadium der Erkrankung, LDH-Wert zu Studienbeginn, viszerale Metastasierung zu Studienbeginn und geografische Region) fehlen nach wie vor.

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen der Studie COMBI-v ist die unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen. In den Analysen zum Gesamtüberleben ist dieser Unterschied insbesondere im 1. Datenschnitt nicht ausgeprägt (1. Datenschnitt, Median: 11 vs. 10 Monate, 2. Datenschnitt, Median: 19 vs. 15 Monate). Zu den Beobachtungsdauern für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte liegen keine Angaben vor. Aus den verfügbaren Informationen können mediane Beobachtungsdauern von 11 (Dabrafenib/Trametinib) vs. 7 (Vemurafenib) Monate für UE und 12,6 (Dabrafenib/Trametinib) vs. 8,5 (Vemurafenib) für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet werden (siehe Dossierbewertungen [1,2]). Wegen der stärkeren Verzerrung durch unterschiedliche Beobachtungsdauern bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den UE werden bei der Interpretation der Subgruppenanalysen für diese Endpunkte ausschließlich Belege für eine Interaktion berücksichtigt.

Die vorgelegten Subgruppenanalysen zeigen keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ5D, schwere und schwerwiegende UE, Abbrüche wegen UE). Ob eine Effektmodifikation durch die anderen Subgruppenmerkmale vorliegt,

kann nicht beurteilt werden, weil für diese Merkmale weiterhin keine Subgruppenanalysen vorliegen.

2.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zum 2. Datenschnitt

Die Studie COMBI-v zum Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib mit Vermurafenib wurde nach einer Interimsanalyse (1. Datenschnitt am 17.04.2014) beendet, weil die Ergebnisse die prädefinierten Grenzen für einen vorzeitigen Studienabbruch überschritten. Laut Studienunterlagen sollte nach der Beendigung der Studie ausschließlich das Gesamtüberleben und die gegen den Krebs gerichtete Behandlung weiter erhoben werden. Eine Nachbeobachtung weiterer Endpunkte sollte über den 1. Datenschnitt hinaus nicht erfolgen. Diese Studienplanung wurde auch in der Dossierbewertung beschrieben.

Am 13.03.2015 wurde ein weiterer Datenschnitt vorgenommen, um das Gesamtüberleben erneut auszuwerten. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden für diesen Datenschnitt im Dossier präsentiert und in der Dossierbewertung berücksichtigt. Weitere Daten legte der pU für den 2. Datenschnitt nicht vor. Wegen der Studienplanung wurden auch keine weiteren Ergebnisse erwartet. Die Auswertung des 2. Datenschnitts wurde deshalb als vollständig angesehen und berücksichtigt.

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung präsentiert der pU eine Auswertung von unerwünschten Ereignissen (UE) zum 2. Datenschnitt vom 13.03.2015. Er beschreibt nicht, wieso diese Analyse abweichend von der in den Studienunterlagen und in der Dossierbewertung beschriebenen Studienplanung vorliegt. Es bleibt ebenfalls unklar, warum diese Analyse nicht wie auch die Auswertungen zum Gesamtüberleben für den 2. Datenschnitt im Dossier (vom 16.09.2015) präsentiert wurden. Damit sind die Auswertungen zum 2. Datenschnitt im Dossier potenziell unvollständig.

Da der Stellenwert der Analysen der UE zum 2. Datenschnitt aus den vorgelegten Unterlagen unklar bleibt, werden die Auswertungen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Unabhängig davon zeigen die Ergebnisse keine relevanten Abweichungen von den Ergebnissen des 1. Datenschnitts.

3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vermurafenib unter Berücksichtigung der ergänzten Angaben beschrieben.

Aus den vorliegenden Analysen zum EQ-5D ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination von Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vermurafenib. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als beträchtlich eingestuft.

Die ergänzten Subgruppenanalysen nach Geschlecht haben gezeigt, dass bei den patientenrelevanten Endpunkten außer für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Effektmodifikation durch das Geschlecht vorliegt. Für die Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens bestehen die beobachteten Ergebnisse deshalb sowohl für Frauen als auch für Männer (zu den Ergebnissen im Detail siehe die Dossierbewertungen A15-39 und A15-40 [1,2] sowie Abschnitt 2 des vorliegenden Addendums für den EQ-5D).

Damit ergibt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Frauen. Für Männer gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich ein Hinweis (schwere Nebenwirkungen) bzw. Anhaltspunkte (nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen) für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Gesamtschau ergeben sich daraus ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen der Kombination von Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vermurafenib für Frauen und ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Männer.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Intervention	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib	Frauen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
			Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [7]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf);

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39 [online]. 28.12.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 353). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trametinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-40 [online]. 28.12..2015 [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 354). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. Novartis Pharma GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 353: Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39. 2015: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/191/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Novartis Pharma GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 354: Trametinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-40. 2015: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Novartis Pharma GmbH. Dabrafenib (Tafinlar): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Kombinationstherapie mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 16.09.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1185/2015-09-16_Modul4A_Dabrafenib.pdf.
6. Novartis Pharma GmbH. Trametinib (Mekinist): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Kombinationstherapie mit Dabrafenib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 16.09.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1178/2015-09-16_Modul4A_Trametinib.pdf.
7. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln, Tafinlar 75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.