

IQWiG-Berichte – Nr. 524

**Dabrafenib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-17
Version: 1.0
Stand: 28.07.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dabrafenib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.04.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-17

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lisa Junge
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Dabrafenib, Trametinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Dabrafenib, Trametinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung.....	15
2.3.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	19
2.3.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
2.3.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	19
2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	20
2.3.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	20
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	20
2.5 Liste der eingeschlossenen Studien	22
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	22
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	22
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	22
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	22
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	24
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	24
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	24
2.6.2.3.2 Studienpool	26
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	29

2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	29
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	29
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	29
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	29
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	31
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	31
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	31
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	31
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	31
3	Kosten der Therapie	32
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	32
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	32
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	32
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	36
3.2.1	Behandlungsdauer	37
3.2.2	Verbrauch	37
3.2.3	Kosten.....	38
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile	40
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	40
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	42
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	42
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	44
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
5	Literatur	49
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien.....	53
	Anhang B – Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1).....	58
	Anhang C – Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Fragestellung 1)	60
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib.....	4
Tabelle 3: Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib.....	10
Tabelle 5: Dabrafenib – vom pU vorgelegte Daten	12
Tabelle 6: Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 7: Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	45
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie	56
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation „nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten“: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie	58
Tabelle 13: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (dichotom): Gegenüberstellung der Studie BRF113928 (Dabrafenib + Trametinib) und der Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	60

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung in der Studie BRF113928	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung in der Registeranalyse NGM Köln 2017	61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung in der Studie Ding 2017	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARMS	Amplification Refractory Mutation System
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
BSC	Best supportive Care
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IFCT	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
MEK	mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
ORR	objektive Ansprechrage
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch-Institut
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dabrafenib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.04.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung 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 den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den

Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungsverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dabrafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.04.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nachfolgend als „Dabrafenib plus Trametinib“ bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Dabrafenib plus Trametinib.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b		
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	<p><u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p><u>mit ECOG-PS 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care^d
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>c: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Der pU schließt sich grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Abweichungen bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

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

Ergebnisse

Der pU identifiziert für Patientinnen und Patienten mit oder ohne Vorbehandlung keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem indirekten Vergleich auf Basis von RCT. Daher nimmt der pU die Bewertung von Dabrafenib plus Trametinib für beide Fragestellungen jeweils auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Aufseiten von Dabrafenib plus Trametinib zieht der pU für beide Fragestellungen die nichtvergleichende Zulassungsstudie BRF113928 heran. Aufseiten der Vergleichstherapie schließt der pU für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) die retrospektiven Studien Cardarella 2013 und Ding 2017 sowie die Daten zu nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 ein. Für die Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) zieht der pU die Ergebnisse der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib abzuleiten.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten abzuleiten.

Der vorrangige Grund hierfür ist, dass zwar auf Basis der vom pU vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben für Dabrafenib plus Trametinib (Studie BRF113928) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.08.2016 sowie der Daten aus den 3 retrospektiven Analysen etwa eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit für die Patientinnen und Patienten unter Dabrafenib plus Trametinib gegenüber den Patientinnen und Patienten aus den 3 retrospektiven Analysen zu beobachten ist. Die Schätzung des medianen Gesamtüberlebens (24,6 Monate) auf Basis von 36 Patientinnen und Patienten ist jedoch für die nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Studie BRF113928 aufgrund einer hohen Anzahl an Zensierungen, die zudem maßgeblich zu einem frühen Zeitpunkt auftraten, sehr unpräzise und somit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Davon ungeachtet ist ein größerer als der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen nötig, um auszuschließen, dass dieser Unterschied allein auf den verzerrenden Aspekten beruht, welche sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergeben.

Darüber hinaus liegen weitere Einschränkungen vor:

- Die Daten der vom pU vorgelegten Vergleichsstudien für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten haben aufgrund der geringen Anzahl an Patienten eine eingeschränkte Aussagekraft. In die Analysen zum Gesamtüberleben gingen 12 (Cardarella 2013), 28 (Ding 2017) und 22 (NGM Köln 2017) Patientinnen und Patienten ein. In der Registeranalyse NGM Köln 2017 waren zudem 8 von 22 (40 %) Patientinnen und Patienten zensiert, für 2 Patientinnen und Patienten lagen keine Ergebnisse vor. Für

die Studie Cardarella 2013 liegen keine Informationen zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation mit BRAF-V600E-Mutation sowie zu Zensierungen vor. In der Studie Ding 2017 beziehen sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten mit der Zielmutation BRAF-V600.

- Die Studienpopulationen sind nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patientinnen und Patienten der Dabrafenib-Trametinib-Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich Ethnie, Raucherstatus, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), Krankheitsstadium und Krankheitsdauer von den Patientenpopulationen der jeweiligen retrospektiven Analysen unterscheiden.
- Für die retrospektiven Analysen (Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017) ist darüber hinaus nicht sicher zu beurteilen, ob jeweils die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wurde. In der Studie Cardarella 2013 erhielten beispielsweise 5 der 12 Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung des Gesamtüberlebens eingingen, sicher nicht eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Therapie.
- Der pU schließt die in der Publikation Barlesi 2016 beschriebene Studie der Studiengruppe Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) mit 17 664 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus seiner Bewertung aus. Der pU lässt unerwähnt, dass ihm zu dieser Studie ein separater Bericht der Studiendurchführenden IFCT für 189 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation vorliegt. In diesem Bericht liegt eine Auswertung zum Gesamtüberleben vor, in die 143 dieser Patientinnen und Patienten eingingen, hier zeigte sich ein medianes Überleben von 17,2 Monaten. Von diesen 143 Patientinnen und Patienten wurden 70 (49 %) gemäß der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie behandelt. Selbst wenn zu diesen 70 Patientinnen und Patienten keine separaten Auswertungen vorliegen, ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese Auswertung nicht erwähnt, da beispielsweise auch bei der vom pU herangezogenen Studie Cardarella 2013 ein Großteil der in die Auswertung zum Gesamtüberleben eingegangenen Patientinnen und Patienten nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.
- Für die Vergleichstherapie liegen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) für die Zielpopulation vor. Der pU stellt daher lediglich exemplarisch das Nebenwirkungsprofil und UE-Daten unter einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed dar. Diese Daten stammen zudem ausschließlich von Patientinnen und Patienten ohne nachgewiesene BRAF-V600-Mutation.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib für vorbehandelte Patientinnen und Patienten abzuleiten.

Der vom pU durchgeführte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für vorbehandelte Patientinnen und Patienten beruht aufseiten von Dabrafenib plus Trametinib auf den Ergebnissen für 57 Patientinnen und Patienten der Studie BRF113928 und 5 Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017. Die sehr geringe Patientenzahl aufseiten der Vergleichstherapie lässt keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib zu. Hierbei ist zudem anzumerken, dass unter den 5 Patientinnen und Patienten lediglich 3 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben (Docetaxel, Nivolumab oder Pemetrexed). Die weiteren 2 Patientinnen und Patienten erhielten eine kombinierte Gabe aus Docetaxel plus Nintedanib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b			
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	<p><u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u></p> <p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <p><u>mit ECOG-PS 2:</u></p> <p>alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u></p> <p>Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt^c:</u></p> <p>Best supportive Care^d</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>c: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nachfolgend als „Dabrafenib plus Trametinib“ bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Dabrafenib plus Trametinib.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b		
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	<p><u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p><u>mit ECOG-PS 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care^d
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>c: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Der pU schließt sich grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Abweichungen werden in Abschnitt 2.6.1 beschrieben. Sie bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde für beide Fragestellungen anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dabrafenib plus Trametinib (Stand zum 13.03.2017)
- bibliografische Recherche zu Dabrafenib plus Trametinib (letzte Suche am 13.03.2017)
- Suche in Studienregistern zu Dabrafenib plus Trametinib (letzte Suche am 13.03.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.03.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.03.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dabrafenib plus Trametinib (letzte Suche am 09.05.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Patientinnen und Patienten mit oder ohne Vorbehandlung keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem indirekten Vergleich auf Basis von RCT.

Daher hat der pU nach weiteren Untersuchungen zu Dabrafenib plus Trametinib sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert. Die Suche ergab aufseiten von Dabrafenib plus Trametinib die Studie BRF113928 [4-7] und aufseiten der Vergleichstherapie die Studien Cardarella 2013 [8], Ding 2017 [9] und die Registeranalyse NGM Köln 2017 [10].

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib, abzuleiten. Dies ist für die beiden Fragestellungen jeweils in den Abschnitten 2.3.1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und 2.3.2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) begründet. Da der pU zu beiden Fragestellungen teilweise Daten aus jeweils denselben Studien vorlegt, wird die vom pU vorgelegte Evidenz im Folgenden zunächst zusammenfassend beschrieben.

Vom pU vorgelegte Daten

Der pU legt dar, dass für Dabrafenib plus Trametinib in der vorliegenden Indikation keine RCT vorliegt, sondern ausschließlich die nicht randomisierte, nicht vergleichende Zulassungsstudie BRF113928 durchgeführt wurde. Die Bewertung von Dabrafenib plus Trametinib nimmt der pU daher für beide Fragestellungen jeweils auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Aufseiten der Vergleichstherapie schließt der

pU hierzu für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) die Studien Cardarella 2013 [8], Ding 2017 [9] und die Daten zu nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 [10] ein. Für die Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) zieht der pU die Ergebnisse der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 heran.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der vom pU für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils herangezogenen Daten.

Tabelle 5: Dabrafenib – vom pU vorgelegte Daten

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^a		
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	Studien zu Dabrafenib + Trametinib: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BRF113928 Studien zur Vergleichstherapie ^b : <u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardarella 2013 ▪ Ding 2017 ▪ NGM Köln 2017
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u> Studien zu Dabrafenib + Trametinib: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BRF113928 Studien zur Vergleichstherapie ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ NGM Köln 2017 <u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt^d:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>b: Für die Zulassungspopulation liegen für UE keine Daten vor. Der pU präsentiert daher „exemplarisch“ Ergebnisse zum Nebenwirkungsprofil einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel [11] bzw. Pemetrexed [12] sowie Ergebnisse zu Gesamtraten UE basierend auf Daten der Studie PROFILE1014 [13].</p> <p>c: Für die Zulassungspopulation liegen für UE keine Daten vor. Der pU präsentiert daher „exemplarisch“ Ergebnisse zu Gesamtraten UE basierend auf Daten der Studie PROFILE1007 [14].</p> <p>d: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NGM: Netzwerk Genomische Medizin; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Nichtvergleichende Studie BRF113928 zu Dabrafenib plus Trametinib

Bei der Studie BRF113928 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib. Insgesamt wurden in der

Studie 3 Kohorten (Kohorte A bis C) untersucht. In diese wurden sequenziell erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 aufweisen. Da alle Patientinnen und Patienten der Kohorte A eine Monotherapie mit Dabrafenib erhielten, wird diese Kohorte in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. In den Kohorten B und C wurden 57 bzw. 36 Patientinnen und Patienten betrachtet, die mit der Kombination Dabrafenib plus Trametinib behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte B waren dabei mit mindestens einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt, während in Kohorte C Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen waren. Die Dosierung beider Substanzen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [15]: Dabrafenib wurde 2-mal täglich in einer Dosierung von jeweils 150 mg, Trametinib 1-mal täglich in einer Dosierung von 2 mg verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates (ORR). Die Behandlungsphase endete mit dem Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse (UE), Tod oder Krankheitsprogression. Patientinnen oder Patienten mit einer Krankheitsprogression konnten die Behandlung dabei allerdings fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitierten. Die mediane Behandlungsdauer lag bei den nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten bei 8,2 Monaten, bei den vorbehandelten betrug sie 10,6 Monate. Die Nachbeobachtung in der Studie ist noch nicht abgeschlossen. Das Studienende sowie die finale Analyse sind geplant, wenn mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten in jeder Kohorte verstorben sind oder 5 Jahre nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient in die Studie aufgenommen wurde. In der finalen Analyse sollen das Gesamtüberleben sowie ausgewählte Daten zur Sicherheit ausgewertet werden.

Weitere Angaben zur Studie befinden sich in Anhang A.

Retrospektive Studien zur Vergleichstherapie

Für die Vergleichstherapie legt der pU die retrospektiven Analysen Cardarella 2013 ([8], Patientendaten aus den USA), Ding 2017 ([9], Patientendaten aus China) und NGM Köln 2017 ([10], Patientendaten aus Deutschland) vor.

Cardarella 2013

Die Studie Cardarella 2013 ist eine retrospektive Analyse von Daten erwachsener Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die zwischen Juli 2009 und Juli 2012 in den USA auf eine vorliegende BRAF-Mutation getestet wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden hinsichtlich ihres Mutationsstatus in 3 Gruppen eingeteilt (BRAF-V600E, BRAF-nicht-V600E und Wildtyp). Bei insgesamt 36 Patientinnen und Patienten lag eine BRAF-Mutation vor, wobei es sich bei 18 der 36 Patientinnen und Patienten um eine BRAF-V600E-Mutation handelte. In der Analyse wurden Patientinnen und Patienten mit metastasiertem (Stadium IV) oder rezidiviertem metastasiertem NSCLC berücksichtigt, für die mindestens 4 Wochen nach

Beginn einer systemischen Therapie für das fortgeschrittene Stadium geeignete Scans der radiologischen Beurteilungen vorlagen. Untersuchte Endpunkte der Studie sind Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen.

Der pU legt im Dossier dar, dass er in seinen Analysen aus der Studie Cardarella 2013 abhängig vom Endpunkt die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation betrachtet, die eine standardisierte platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Tumorstadium erhalten hatten (N = 7, PFS und Tumoransprechen) oder die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation, die eine nicht näher definierte antiproliferative Therapie erhalten hatten (N = 12, Gesamtüberleben). 5 der 12 Patientinnen und Patienten, die in die Analyse zum Gesamtüberleben eingehen, hatten eine Therapie mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor erhalten, was nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Für die übrigen 7 Patientinnen und Patienten geht aus der Publikation nicht abschließend hervor, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Weitere Angaben zu Patientencharakteristika sind Anhang B zu entnehmen.

Ding 2017

Bei der Studie Ding 2017 handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten erwachsener chinesischer Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV, die zwischen Januar 2012 und April 2016 auf eine vorliegende BRAF-, KRAS- und EGFR-Mutation getestet wurden. Von insgesamt 28 Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-Mutation lag bei 24 eine BRAF-V600E-Mutation vor. Alle untersuchten Patientinnen und Patienten wurden mit einer nicht näher definierten platinbasierten Erstlinienchemotherapie behandelt. Untersuchte Endpunkte der Studie sind Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen. Weitere Angaben zu Patientencharakteristika sind Anhang B zu entnehmen.

Der pU legt im Dossier dar, dass er in seinen Analysen abhängig vom Endpunkt die Ergebnisse für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-Mutation, die eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Tumorstadium erhalten hatten (N = 28, Gesamtüberleben und Tumoransprechen) oder die Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation (N = 24, PFS) betrachtet.

NGM Köln 2017

Die Studie NGM Köln 2017 ist eine vom pU in Auftrag gegebene Registeranalyse von Patientendaten aus deutschen Krankenhäusern, die zwischen Januar und April 2017 durchgeführt wurde. Insgesamt 44 erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation gingen in die Registerauswertung ein. Von diesen 44 Patientinnen und Patienten hatten 26 eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbine) erhalten sowie 5 vorbehandelte Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed

oder Nivolumab. 2 der 5 vorbehandelten Patientinnen und Patienten erhielten allerdings eine Kombinationstherapie aus Docetaxel plus Nintedanib, was nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. In der Studie wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen untersucht. Weitere Angaben zu Charakteristika der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten sind Anhang B zu entnehmen.

Der pU legt im Dossier dar, dass er bei den nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben nur die Patientinnen und Patienten betrachtet, die im Therapieverlauf keinen BRAF- oder MEK-Inhibitor erhalten haben (N = 22). Für die weiteren Endpunkte PFS und Tumoransprechen zieht der pU jeweils alle 26 nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten heran. Bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten zieht der pU für sämtliche Endpunkte die Ergebnisse aller 5 Patientinnen und Patienten heran.

Vorgelegte Daten zu UE

Der pU beschreibt, dass für die Endpunktkategorie Verträglichkeit aufseiten der Vergleichstherapie für die Zulassungspopulation (Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation) keine Daten vorliegen. Er stellt daher für NSCLC-Patientinnen und -Patienten ohne BRAF-V600-Mutation auf Basis der Studien PROFILE1014 [13] bzw. PROFILE1007 [14] „exemplarisch“ Gesamtraten zu UE für nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patientinnen und Patienten dar. Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten präsentiert der pU zudem „beispielhaft“ das Nebenwirkungsprofil einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel [11] bzw. Pemetrexed [12]. Hierzu zieht der pU die Fachinformationen von Pemetrexed [16] und Paclitaxel [17] sowie die genannten Publikationen [11,12] heran.

2.3.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Der pU führt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation durch. Auf der Seite von Dabrafenib plus Trametinib zieht der pU die Kohorte C der Studie BRF113928 heran. Auf der Seite der Vergleichstherapie legt der pU Ergebnisse aus den retrospektiven Patientendatenanalysen Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017 vor.

Auf Basis dieses Vergleichs leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib ab. Der Zusatznutzen zeigt sich aus Sicht des pU insbesondere hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben. Der pU stellt für seine Aussage die 24,6 Monate des medianen Gesamtüberlebens aus der Studie BRF113928 den 10,8 bzw. 10,5 Monaten mediane Überlebenszeit aus den retrospektiven Analysen Cardarella 2013 und NGM Köln 2017 gegenüber (siehe Anhang C). Hinsichtlich der 14,7 Monate mediane

Überlebenszeit aus Ding 2017 weist der pU darauf hin, dass der Endpunkt in dieser Studie für die Zeit ab Erstdiagnose erfasst wurde und nicht für die Zeit ab Therapiebeginn wie in den anderen eingeschlossenen Studien.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben für Dabrafenib plus Trametinib aus der Studie BRF113928 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.08.2016 sowie der Daten aus den 3 retrospektiven Analysen ist zwar etwa eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit für die Patientinnen und Patienten unter Dabrafenib plus Trametinib gegenüber den Patientinnen und Patienten aus den 3 retrospektiven Analysen zu beobachten. Die Schätzung des medianen Gesamtüberlebens ist jedoch für die nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Studie BRF113928 sehr unpräzise und somit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. So geht aus den vom pU vorgelegten Unterlagen einschließlich Modul 4 A Tabelle 4-35 hervor, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.08.2016 von den 36 nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten 10 Patientinnen und Patienten verstorben und 26 Patientinnen und Patienten (davon lediglich 2 nach Beendigung des Follow-up) zensiert waren. Die hohe Anzahl an Zensierungen ist auch der Kaplan-Meier-Analyse (siehe Abbildung 1) zu entnehmen. Abweichend hiervon führt der pU an einer Stelle seines Dossiers in Modul 4 A allerdings nur 18 zensierte Patientinnen und Patienten auf. Es ist unklar, woher diese Zahl stammt. Neben der Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten ist für die Einschätzung der Aussagekraft der Daten insbesondere auch von Bedeutung, wann diese Zensierungen im Zeitverlauf auftreten. So lässt sich in Abbildung 1 anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko im Zeitverlauf ablesen, dass sich der Anteil der Patientinnen und Patienten unter Risiko mit zunehmender Zeit drastisch verringert. Zum Zeitpunkt 12 Monate sind nur noch ein Drittel der Patientinnen und Patienten, zum Zeitpunkt 14 Monate ein Sechstel der Patientinnen und Patienten und ab Monat 16 nur noch insgesamt 2 (etwa 5 %) Patientinnen und Patienten unter Risiko. Der Median des Gesamtüberlebens entsteht dadurch, dass sich der Kaplan-Meier-Schätzer zum Zeitpunkt 24,6 Monate durch ein einziges Ereignis von ca. 70 % auf ca. 40 % verringert. Das bedeutet, dass der hintere Bereich der Kaplan-Meier-Kurve und damit auch der Median des Gesamtüberlebens mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet sind.

Davon ungeachtet ist ein größerer als der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen nötig, um auszuschließen, dass dieser Unterschied allein auf den verzerrenden Aspekten beruht, welche sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergeben.

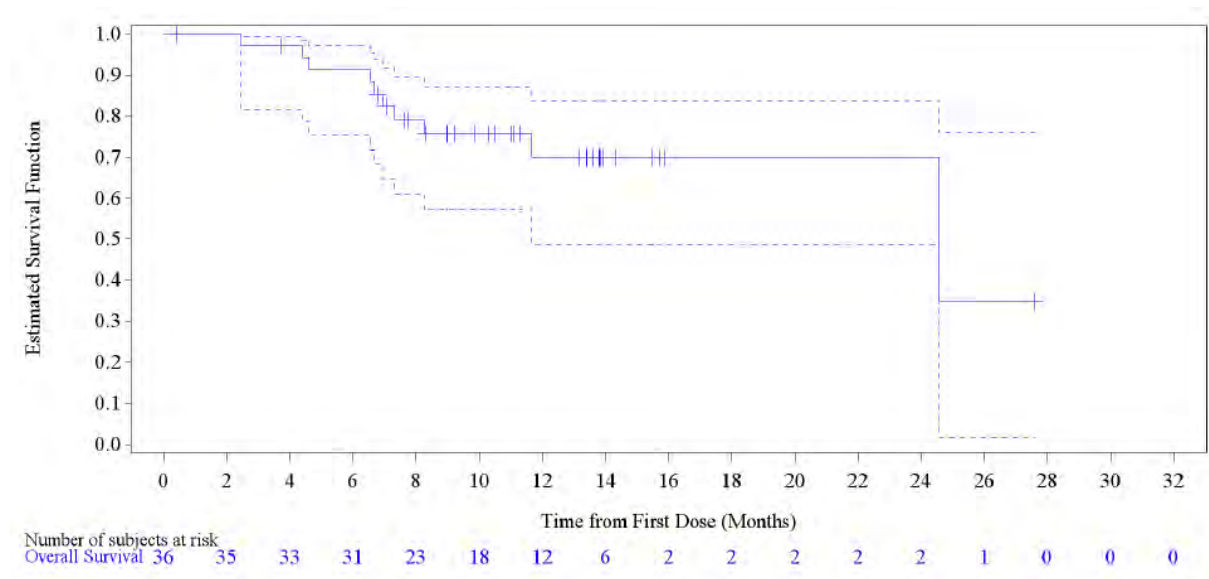


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung in der Studie BRF113928

Weitere Einschränkungen des vorgelegten Vergleichs

Die Daten der vom pU vorgelegten Vergleichsstudien für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten haben eine eingeschränkte Aussagekraft. So gehen in die Analysen zum Gesamtüberleben jeweils nur wenige Patientinnen und Patienten ein (Cardarella 2013: N = 12, Ding 2017: N = 28 und NGM Köln 2017: N = 22). In der Registeranalyse NGM Köln 2017 waren zudem 8 von 22 Patientinnen und Patienten (40 %) zensiert (siehe Abbildung 2 in Anhang C), für 2 Patientinnen und Patienten lagen keine Ergebnisse vor. Für die Studie Cardarella 2013 liegen überhaupt keine Informationen zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation mit BRAF-V600E-Mutation sowie zu Zensierungen vor. In der Studie Ding 2017 beziehen sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten mit der Zielmutation BRAF-V600 (siehe auch Abbildung 3 in Anhang C).

Die Studienpopulationen sind zudem nur unzureichend vergleichbar, wobei insbesondere in der Publikation zu Cardarella 2013 viele Angaben nicht vorlagen. Aus den verfügbaren Daten geht jedoch hervor, dass sich die Patientinnen und Patienten der Dabrafenib-Trametinib-Studie BRF113928 von den Patientenpopulationen der jeweiligen retrospektiven Analysen unterschieden. Dies betraf insbesondere Parameter wie Ethnie, Raucherstatus, ECOG-PS, Krankheitsstadium und Krankheitsdauer (siehe Anhang B, Tabelle 12). Die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika ist für Aussagen auf Basis des Vergleichs von Studienarmen eine notwendige Voraussetzung.

Für die retrospektiven Analysen (Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017) ist darüber hinaus nicht sicher zu beurteilen, ob jeweils die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Zwar findet sich bei Ding 2017 die

Angabe, dass eine platinbasierte Therapie eingesetzt wurde, allerdings ohne zu spezifizieren, welche Substanzen eingesetzt wurden. Beispielsweise erhielten in der Studie Cardarella 2013 die 12 Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung zum Gesamtüberleben eingingen, eine nicht näher definierte antiproliferative Therapie. 5 (42 %) dieser Patientinnen und Patienten erhielten eine Therapie mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor. Dies entspricht nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die übrigen 7 Patientinnen und Patienten geht aus der Publikation nicht abschließend hervor, ob diese eine Behandlung entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Für die Registeranalyse NGM Köln 2017 ist den vorliegenden Unterlagen zu entnehmen, dass 55 % der Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung zum Gesamtüberleben eingingen, eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum erhalten haben. Ob diese Patientinnen und Patienten die gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] bestehende Voraussetzung eines erhöhten Risikos für cisplatininduzierte Nebenwirkungen erfüllten, ist aus den verfügbaren Daten nicht ersichtlich.

Der pU identifiziert im Rahmen der bibliografischen Recherche für die Vergleichstherapie die Publikation zu der retrospektiven Studie Barlesi 2016 [18] mit 17664 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Der Ausschluss auf Basis dieser Publikation ist sachgerecht. Der pU erwähnt aber nicht, dass ihm zu dieser Studie ein separater Bericht der Studiendurchführenden Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) für 189 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation vorliegt. In diesem Bericht liegt eine Auswertung zum Gesamtüberleben vor, in die 143 dieser Patientinnen und Patienten eingingen, hier zeigte sich ein medianes Überleben von 17,2 Monaten. Von diesen 143 Patientinnen und Patienten wurden 70 (49 %) gemäß der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie behandelt. Selbst wenn zu diesen 70 Patientinnen und Patienten keine separaten Auswertungen vorliegen, ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese Auswertung nicht erwähnt, da beispielsweise auch bei der vom pU herangezogenen Studie Cardarella 2013 ein Großteil der in die Auswertung zum Gesamtüberleben eingegangenen Patientinnen und Patienten nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurde. Eine ausführliche Kommentierung zum Ausschluss der Studie Barlesi 2016 durch den pU ist Abschnitt 2.6.2.3.2 zu entnehmen.

Es liegen für die Vergleichstherapie keine Daten zu UE für die Zielpopulation vor. Der pU stellt daher auf Grundlage der Publikationen Gatzemeier 2000 [11] und Shepherd 2001 [12] exemplarisch das Nebenwirkungsprofil einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed sowie basierend auf Daten der Studien PROFILE1007 [14] und PROFILE1014 [13] Ergebnisse zu Gesamtraten UE dar. Eine systematische Recherche hat der pU hierzu nicht durchgeführt. Sämtliche vom pU vorgelegten Ergebnisse zu UE aufseiten der Vergleichstherapie stammen von Patientinnen und Patienten ohne nachgewiesene BRAF-V600-Mutation.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Daten sind aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten nicht zur Ableitung eines Vorteils oder Nachteils von Dabrafenib plus Trametinib bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten geeignet. Zudem sind die Studienpopulationen bei unklarer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur unzureichend miteinander vergleichbar. Entsprechend lässt sich aus dem vom pU vorgelegten Vergleich für Fragestellung 1 kein Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

2.3.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib bei erwachsenen nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib bei erwachsenen nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorbehandlung gemeinsam einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dabrafenib plus Trametinib ableitet, ohne Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu machen.

2.3.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Der pU führt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation durch. Auf der Seite von Dabrafenib plus Trametinib zieht der pU die Kohorte B der Studie BRF113928 heran, in die 57 vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Auf der Seite der Vergleichstherapie legt der pU Ergebnisse zu 5 vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 [10] vor (siehe auch Abschnitt 2.3).

Der pU weist auf die eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl hin, leitet auf dieser Datenbasis für vorbehandelte Patientinnen und Patienten jedoch einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dabrafenib plus Trametinib ab.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die sehr geringe Patientenzahl aufseiten der Vergleichstherapie lässt keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib zu. Hierbei ist zudem anzumerken, dass unter den 5 Patientinnen und Patienten lediglich 3 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben (Docetaxel, Nivolumab oder Pemetrexed). Die weiteren 2 Patientinnen und Patienten erhielten eine kombinierte Gabe aus Docetaxel plus Nintedanib. Aus dem vom pU vorgelegten Vergleich für vorbehandelte Patientinnen und Patienten lässt sich somit kein Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib bei erwachsenen vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib bei erwachsenen vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorbehandlung gemeinsam einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dabrafenib plus Trametinib ableitet, ohne Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu machen.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b			
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	<p><u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <u>mit ECOG-PS 2:</u> alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u> Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt^c:</u> Best supportive Care^d</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>c: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU zitiert in Abschnitt 3.1 des Moduls 3 A die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4 der vorliegenden Nutzenbewertung), ohne konkret darzustellen, ob er dieser Festlegung in allen Punkten folgt.

In der weiteren Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – u. a. Abschnitt 3.1.2 des Moduls 3 A zur Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie – wählt der pU teilweise andere Formulierungen, woraus sich Abweichungen zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben: So lässt der pU für Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung aus, dass eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationschemotherapie beschränkt ist. Es ist unklar, ob der pU beide Therapien als gleichermaßen geeignet ansieht. Weiterhin beschreibt der pU für Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung an dieser Stelle nicht, dass Pemetrexed nicht bei überwiegend plattenepithelialer Histologie eingesetzt werden darf.

Die genannten Punkte bleiben jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU sowohl für nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2).

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Ermittlung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation.

Der pU führt aus, dass im Anwendungsgebiet NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation keine RCT mit Dabrafenib plus Trametinib vorliegt. Aus diesem Grund nimmt der pU die Bewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt:

Population

Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit reduziertem

Allgemeinzustand

Der pU gibt in der Benennung seiner Fragestellung an, den Nachweis des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten nur für solche durchzuführen, für die eine antiproliferative Therapie geeignet ist. Seiner Ansicht nach ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber Best supportive Care (BSC) implizit aus dem Zusatznutzen der Kombination gegenüber einer antiproliferativen Therapie. Aus Sicht des pU sei nicht anzunehmen, dass die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeige. Auch sei nicht davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen sei als bei Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand, für die die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber der Chemotherapie bereits in verschiedenen Studien belegt wurde.

Der pU trifft übergreifende Annahmen, ohne diese mit Evidenz zu unterlegen. Zudem ist nicht der Nachweis der Wirksamkeit, sondern die Ableitung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber den für die verschiedenen Patientenpopulationen jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Anteil der Zielpopulation an der Gesamtpopulation von Studien

Der pU schließt Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten ein, von denen ≥ 2 Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation aufweisen. Es ist unklar, ob damit gemeint ist, dass Studien, die innerhalb des relevanten Anwendungsgebiets durchgeführt wurden, auch bei einer geringen Patientenzahl (mindestens 2 Patientinnen und Patienten) eingeschlossen werden oder ob Studien generell eingeschlossen werden, sofern mindestens 2 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation eingeschlossen waren – unabhängig davon, ob es sich bei der Mehrheit der weiteren Patientinnen und Patienten um solche außerhalb der Zielpopulation handelt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird eine Studie grundsätzlich dann eingeschlossen, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die definierten Prüf- und Vergleichsinterventionen vollständig erfüllt sind. Studien, bei denen das

Einschlusskriterium bezüglich Population bei weniger als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind [19]. Für Studien innerhalb des relevanten Anwendungsgebiets, aber einer geringen Patientenzahl, wird jeweils geprüft, inwieweit auf Basis der vorliegenden Daten valide Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind.

Studien- und Publikationstyp

Bei der Festlegung seiner Einschlusskriterien zum Studiendesign gibt der pU an, jegliche Studien zu Dabrafenib plus Trametinib und der Vergleichstherapie zu berücksichtigen, die Primärdaten berichten, da keine RCT mit Dabrafenib plus Trametinib im Anwendungsgebiet vorliegen. Der pU schließt dabei Studien aus, für die kein ausführlicher Ergebnisbericht oder nur fragmentäre Ergebnisse vorliegen. Es bleibt unklar, wie der pU einen „ausführlichen“ Ergebnisbericht bzw. „fragmentäre“ Studienergebnisse definiert. Abhängig von der Qualität solcher Daten könnten gegebenenfalls, insbesondere bei sehr selten auftretenden Erkrankungen wie dem fortgeschrittenen NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation, relevante Informationen enthalten sein.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation mit und ohne Vorbehandlung keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suchen zur Indikation mit den übergeordneten Suchbegriffen zum NSCLC eingeschränkt. Durch diese Einschränkung werden Publikationen nicht zuverlässig gefunden, die nur spezifische Formen des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennen.

Zudem hat der pU in MEDLINE, EMBASE und CENTRAL für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp keinen validierten Studienfilter verwendet (beispielsweise Modul 4 A, Anhang 4-A1, Tabelle 4-63, Suchzeilen 5–9).

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suchen zur Indikation mit Suchbegriffen zur BRAF-V600-Mutation eingeschränkt. Dabei ist anzumerken, dass die BRAF-V600-Mutation in Registereinträgen möglicherweise gar nicht bzw. lediglich im Feld zu den Einschlusskriterien adressiert wird, das von der Standardsuche nicht durchsucht wird.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde keine geeignete Studie zu Dabrafenib plus Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Dabrafenib plus Trametinib sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde aufseiten von Dabrafenib plus Trametinib eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Hierbei wurden keine weiteren Studien zu Dabrafenib plus Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2).

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU hat im Anwendungsgebiet keine RCT zu Dabrafenib plus Trametinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation für einen direkten oder indirekten Vergleich eingeschlossen und auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt.

Die Suche des pU nach weiteren Untersuchungen ergab für die Intervention Dabrafenib plus Trametinib die Studie BRF113928. Es handelt sich dabei um eine offene Studie mit 3 Kohorten zur Untersuchung von Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation und metastasierter Erkrankung. Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU die Kohorten B (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und C (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) heran.

Auf der Seite der Vergleichstherapie zieht der pU für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten die retrospektiven Studien Cardarella 2013 [8], Ding 2017 [9] und die Registeranalyse NGM Köln 2017 [10] heran. In der Registeranalyse NGM Köln 2017 sind auch Daten zu vorbehandelten Patientinnen und Patienten enthalten. Diese legt der pU für die Patientengruppe mit Vorbehandlung vor.

Potenziell relevante Studie Barlesi 2016

Der pU identifiziert über die bibliografische Recherche für die Vergleichstherapie zusätzlich die Publikation Barlesi 2016 [18] zu einer Studie mit 17 664 Patientinnen und Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Der Ausschluss allein auf Basis dieser Publikation ist sachgerecht. Allerdings liegt dem pU ein separater Bericht der Studiendurchführenden IFCT [20] mit 189 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation vor, den er in Modul 3 A Tabelle 3-5 sogar zitiert, um die Wirksamkeit der Erst- und Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-positivem NSCLC darzustellen. Der IFCT-Bericht wurde vom pU mit den Dossierunterlagen eingereicht. Von den 189 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation gingen 143 in eine Auswertung zum Gesamtüberleben ein. Das mediane Überleben lag für diese Patientinnen und Patienten bei 17,2 Monaten. 70 (49 %) der 143 in die Auswertung zum Gesamtüberleben eingegangenen Patientinnen und Patienten erhielten eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit einem Taxan, Vinorelbin oder Pemetrexed. 24 (17 %) erhielten eine andere Therapie (unter anderem mit EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren) oder nahmen an einer klinischen Studie teil, 49 (34 %) erhielten keine systemische Therapie. Zur Teilpopulation, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurde, liegen keine separaten Auswertungen vor. Dennoch ist nicht nachvollziehbar, dass der pU den für ihn erstellten IFCT-Bericht in Modul 4 A nicht erwähnt und die Daten zum Gesamtüberleben nicht zumindest ergänzend heranzieht. Denn beispielsweise auch in die Auswertung zum Gesamtüberleben der Studie Cardarella 2013 fließen zu einem Großteil Patientinnen und Patienten ein, die nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden (siehe hierzu auch Abschnitt 2.3). Zudem ist nicht ersichtlich, warum der pU bei der Studiengruppe IFCT Auswertungen zur potenziell relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie erhielten, nicht angefragt hat.

In Kenntnis der genannten zusätzlichen Informationen zur IFCT-Studie, die dem pU vorlagen, sind die vom pU angewendeten Ausschlussgründe nicht stimmig. Der pU hat die Studie ausgeschlossen, weil aus seiner Sicht die beiden Kriterien „fortgeschrittenes NSCLC“ und „BRAF-V600-Mutation“ für einen Studieneinschluss nicht erfüllt gewesen seien. Die Erfüllung des Kriteriums „fortgeschrittenes NSCLC“ ergibt sich aber aus der Publikation Barlesi 2016, das Kriterium „BRAF-V600-Mutation“ aus dem IFCT-Bericht, der dem pU bekannt ist.

Studien zum BRAF-Status V600

Gemäß Fachinformation ist die Kombination Dabrafenib plus Trametinib zugelassen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation [15]. Für seinen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien legt der pU allerdings ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit vorliegender BRAF-V600E-Mutation vor. Die Populationen der vom pU vorgelegten Studien umfassen damit nur einen Teil der Zulassungspopulation.

Krankheitsstadium

Das fortgeschrittene NSCLC umfasst die beiden Krankheitsstadien IIIB und IV. In die Studie BRF113928 sowie die retrospektiven Analysen Cardarella 2013 und NGM Köln 2017 wurden zumeist Patienten des Stadiums IV eingeschlossen. Lediglich in der Studie Ding 2017 mit ausschließlich asiatischen Patientinnen und Patienten befanden sich 61 % der Patienten im Stadium IIIB (siehe Anhang B). Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU insgesamt keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt.

Vorgelegte Daten zu UE

Es liegen für die Vergleichstherapie keine Daten zu UE für die Zielpopulation vor. Der pU stellt daher für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten das Nebenwirkungsprofil von Pemetrexed und Paclitaxel, jeweils in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie, dem Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber. Als Datenbasis zieht der pU hierfür die Fachinformationen von Pemetrexed und Paclitaxel [16,17] sowie die Publikationen Gatzemeier 2000 [11] und Shepherd 2001 [12] heran. Zusätzlich vergleicht der pU für nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten die UE-Gesamtraten der Chemotherapiearme der Crizotinib-Studien PROFILE1014 [13] bzw. PROFILE1007 [14] mit den Gesamtraten in der Studie BRF113928. Sämtliche vorgelegten Ergebnisse zu UE aufseiten der Vergleichstherapie stammen von Patientinnen und Patienten ohne nachgewiesene BRAF-V600-Mutation.

Die vom pU beigebrachte reine Gegenüberstellung von Nebenwirkungsprofilen ist in mehrfacher Hinsicht weder zur Ableitung noch zur Relativierung eines Zusatznutzens geeignet. Dessen ungeachtet basiert die Gegenüberstellung auf einer selektiv zusammengestellten Datenbasis, ohne eine systematische Informationsbeschaffung durchzuführen. Zudem entsprechen die Patientenpopulationen zu den vom pU vorgelegten Daten zu UE nicht der Zulassungspopulation, da es sich um Patientinnen und Patienten ohne nachgewiesene BRAF-V600-Mutation handelt. Der pU versucht auch nicht, hierfür eine Vergleichbarkeit der Prognose von Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation und BRAF-Wildtyp nachzuweisen. Weiterhin stellt der pU zwar Gesamtraten UE sowohl für vorbehandelte als auch für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten dar. Spezifische UE präsentiert der pU allerdings nur für die Substanzen Pemetrexed und Paclitaxel jeweils in

Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten.

Weitere Angaben zum Design und zu den Ergebnissen sowie der Relevanz der vom pU für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien herangezogenen Studien sind Anhang A sowie Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib herangezogen.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche nicht randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die als weitere Untersuchungen vorgelegten Studien sind für die vorliegende Bewertung nicht geeignet. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte werden aus diesem Grund nicht kommentiert.

Die vom pU herangezogenen Daten sind Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU kommt übergreifend zu dem Ergebnis, dass unter Berücksichtigung der Evidenzstufe (für alle Studien Evidenzstufe IV), der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Übertragbarkeit der Studienergebnisse für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien valide Aussagen zur Abschätzung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden können.

Die vom pU vorgelegten Daten zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind für Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorbehandlung zur Ableitung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung hierzu ist Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für die Aussagen zu Nebenwirkungen stellt der pU – aufgrund fehlender Daten für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien – exemplarisch, ohne eine systematische Literaturrecherche durchzuführen, das Nebenwirkungsprofil einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel [11] oder Pemetrexed [12] dem Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber. Zusätzlich vergleicht der pU für nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patientinnen und Patienten die UE-Gesamtraten der Chemotherapiearme der Crizotinib-Studien PROFILE1014 [13] bzw. PROFILE1007 [14] mit den UE-Gesamtraten in der Studie BRF113928. Aus Sicht des pU wird der Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib nicht durch negative Effekte relativiert, eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens sei deshalb nicht gerechtfertigt.

Mit Dabrafenib plus Trametinib liege nun eine spezifische, zielgerichtete und effektive Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation vor. Vor deren Zulassung habe diese Patientengruppe ein schlechteres Therapieansprechen und eine schlechtere Prognose gehabt als solche mit anderen Treibermutationen (wie z. B. EGFR oder ALK), für die es bereits zielgerichtete Therapieoptionen gab.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorbehandlung in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung ist Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass die Durchführung einer RCT mit Dabrafenib plus Trametinib im Anwendungsgebiet nicht angezeigt ist. Er begründet dies unter anderem mit der Seltenheit der BRAF-V600-Mutation im Anwendungsgebiet NSCLC und der sich hieraus ergebenden langen Rekrutierungsdauer für klinische Studien.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Dabrafenib plus Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) sind die vorgelegten Daten mit sehr hoher Unsicherheit behaftet und unpräzise, für die Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) ist aufgrund der geringen Patientenzahl aufseiten der Vergleichstherapie keine valide Aussage zum Zusatznutzen von Dabrafenib plus Trametinib möglich (siehe Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2).

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Dabrafenib plus Trametinib „angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation“ [15]. Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union Internationale contre le Cancer (UICC) der 7. Auflage [21].

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in folgende Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung (ECOG-PS 0,1 oder 2). Für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 hat der G-BA eine zusätzliche alternative zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben.
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung
 - Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist
 - Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU verweist auf die ausgeprägten Krankheitslast und den erheblichen Verlust an Lebensqualität, die mit der schlechten Prognose für das fortgeschrittene Krankheitsstadium assoziiert sind und dass bislang keine zielgerichtete Therapie für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-positivem, fortgeschrittenem NSCLC zugelassen war. Er erläutert, dass mit Dabrafenib plus Trametinib erstmalig für diese Patientengruppe eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung steht.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms entnimmt der pU einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2015 [22].

Als Ausgangswert für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017 unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung der Inzidenz- und Prävalenzraten bei Frauen sowie einer gleichbleibenden Inzidenz- und Prävalenzrate bei Männern. Die Inzidenz kalkuliert er dabei für beide Geschlechter anhand der rohen Erkrankungsdaten für die Jahre 2011, 2012 und der Prognose für 2016 aus der gemeinsamen Veröffentlichung des RKI [22] unter Hinzuziehung der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [23]. Die vom pU prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz basiert ausschließlich auf der geschlechterspezifischen 5-Jahres-Prävalenz des RKI für die Jahre 2011 und 2012 [22].

Für Fragestellung 1 legt der pU für die Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation die prognostizierte Inzidenz (56 095 Patienten) zugrunde, für Fragestellung 2 setzt er die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz (80 700 Patienten) an.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation leitet der pU für beide Patientenpopulationen in 4 Berechnungsschritten ab. Dabei berechnet er jeweils einen Anteilswert.

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU bestimmt den Anteil von 82,03 % an allen Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs anhand einer Registerdatenanalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) zur Versorgungssituation des Lungenkarzinoms in Deutschland [24].

2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV nach UICC

Den Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV von 58,76 % leitet der pU ebenfalls aus der Registerdatenanalyse der ADT und KoQK [24] ab. Als Grundlage verwendet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV der Diagnosejahre 2002 bis 2011.

3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC (Stadium IIIB / IV) mit BRAF-V600-positiven Tumoren

Für die Bestimmung des Anteils geht der pU in 2 Schritten vor. Zuerst ermittelt er den Anteil von 1 % bis 2 % aller BRAF-Mutationen bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC anhand einer Übersichtsarbeit [25] und einer Studie aus Frankreich, in der u. a. molekulare Veränderungen bei NSCLC Patientinnen und Patienten erhoben wurden [18]. In einem zweiten Schritt ermittelt der pU einen Anteil von 58,9 % der V600-Mutationen an allen BRAF-Mutationen aus 2 Quellen [8,26]. Durch Multiplikation beider Anteile errechnet der pU einen Anteil von 0,59 % bis 1,18 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV mit BRAF-V600-positiven Tumoren

4) Patientinnen und Patienten mit NSCLC (Stadium IIIB/IV), die für eine Erstlinientherapie infrage kommen (Fragestellung 1, Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung) oder bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Fragestellung 2, Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung)

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Therapielinie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine entsprechende Therapielinie erhalten. Er ermittelt einen Anteil von 92,30 % bis 93,70 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC und mit Erstlinientherapie sowie 47,8 % bis 52,5 % mit einer Zweitlinientherapie. Grundlage für diese Anteilswerte bilden eine retrospektive Beobachtungsstudie (LENS-Studie; Zeitraum Juli 2009 bis August 2011) [27] und eine prospektive nicht interventionelle Studie (Zeitraum Januar 2003 bis August 2008) [28]. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC (Stadium IIIB/IV), die für eine Erstlinientherapie infrage kommen (Fragestellung 1, Patienten ohne Vorbehandlung) oder bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Fragestellung 2, Patienten mit Vorbehandlung) zieht der pU Patientinnen und Patienten mit schlechter körperlicher Verfassung zu der Grundgesamtheit hinzu und kommt deshalb auf geringere Anteilswerte als in der Studie selbst ausgewiesen [28].

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,94 % GKV-Versicherten [29,30] ergeben sich laut pU 128 bis 259 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 (ohne Vorbehandlung) und 95 bis 209 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 (mit Vorbehandlung). Insgesamt weist der pU 223 bis 468 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib plus Trametinib aus. Eine weitere Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach der Festlegung des G-BA nimmt der pU nicht vor.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für die Zielpopulation unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte sind rechnerisch nachvollziehbar und liegen im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC überwiegend in einem plausiblen Bereich. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der Patientenanteile sowie einige Anteilswerte sind jedoch nicht nachvollziehbar. Die kritischen Aspekte werden im Folgenden weiter ausgeführt:

Für Fragestellung 2 legt der pU ausschließlich die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 zugrunde. Dies stellt eine Unterschätzung dar, da er somit Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2017 neu diagnostiziert werden (somit für eine Behandlung infrage kommen) und im Jahr 2017 versterben, nicht berücksichtigt. Die Addition der 5-Jahres-Prävalenz der vorangegangenen Jahre und der gesamten Inzidenz des aktuellen Jahres ist somit als absolute Obergrenze zu betrachten. Der pU argumentiert hierbei, dass zwar rund ein Drittel der Patientinnen und Patienten ein Jahr nach Diagnosestellung versterben [31], aber da die Diagnosestellung auch gegen Ende des Jahres erfolgen könne und die Patientinnen und Patienten zudem mindestens eine vorausgegangene Therapielinie erhalten haben müssen, sei ein Versterben innerhalb weniger Monate nach Diagnosestellung unwahrscheinlich. Somit sei hier von einem deutlich

geringeren Anteil der Verstorbenen auszugehen, der als vernachlässigbar anzusehen sei. Da diese Argumente nicht mit Belegen gestützt wurden, sollte weiterhin für die Untergrenze die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz für 2017 und für die absolute Obergrenze die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz 2016 plus die erwartete Inzidenz 2017 herangezogen werden.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV setzt der pU eine Rate an, die laut eigener Anfrage an die Autoren der Registerdatenanalyse ausschließlich auf Daten neuerkrankter Patienten beruht. Die Übertragbarkeit dieser Rate auf die Ausgangswerte denen die Prävalenz zugrunde liegt (Fragestellung 2), ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Therapielinie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine entsprechende Therapielinie erhalten. Grundsätzlich kommen für eine Erstlinientherapie alle Patientinnen und Patienten nach Diagnosestellung infrage und für eine Zweitlinientherapie alle Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie abgeschlossen haben.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation weist der pU einen Anteil von 1 bis 2 % aus. Andere vom pU aufgeführte Studien [8,26] geben mit 3,5 % bis 4,1 % höhere Anteilswerte an. In dem ebenfalls vom pU zitierten systematischen Review von Chen aus dem Jahr 2014 [32], in dem 10 internationale Studien zum Anteil der BRAF-Mutationen bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC einbezogen wurden, ermitteln die Autoren eine mittlere Rate von 3 %. Insgesamt ist daher für die Obergrenze von einem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit NSCLC und mit BRAF-Mutation auszugehen als vom pU angegeben.

Die vom pU angegebene Größe zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eher eine Unterschätzung dar. Für Fragestellung 1 ist für die Obergrenze insbesondere ein höherer Anteilswert der Patientinnen und -Patienten mit NSCLC und mit BRAF-Mutation anzusetzen. Für Fragestellung 2 sollte für die Obergrenze insbesondere als Ausgangswert die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz 2016 plus die erwartete Inzidenz 2017 sowie ein höherer Anteilswert der Patientinnen und -Patienten mit NSCLC und mit BRAF-Mutation herangezogen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms aus, den er insbesondere auf einen Anstieg der Neuerkrankungsrate bei Frauen bei gleichbleibender Sterblichkeit zurückführt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU stellt die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-positivem, fortgeschrittenem NSCLC dar:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung
 - Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationenzytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
 - oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationenzytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) [3]
 - oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
 - Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2; alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung:
 - Monotherapie mit Gemcitabin
 - oder
 - Monotherapie mit Vinorelbin
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung
 - Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:
 - Docetaxel
 - oder
 - Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
 - oder
 - Nivolumab
 - Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist:

- Best supportive Care

Die Kosten für Best supportive Care (BSC) sind patientenindividuell unterschiedlich. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [15-17,33-38]. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von einem Jahr aus. 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.

Die Kombination von Dabrafenib plus Trametinib wird täglich verabreicht.

Bei den Kombinationstherapien mit Cisplatin sowie bei den Monotherapien mit Docetaxel oder Pemetrexed geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus. Bei der Monotherapie mit Gemcitabin geht der pU von 3 Behandlungstagen pro 28-tägigen Zyklus aus und bei der Monotherapie mit Vinorelbin von einer wöchentlichen Gabe. Für eine Monotherapie mit Nivolumab setzt der pU einen 2-wöchigen Zyklus an.

Laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [3]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht der pU bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin gibt der pU 3 Behandlungstage pro 3-wöchigen Behandlungszyklus an und verweist dabei auf die Fachinformation [39]. Die daraus resultierende Anzahl von 52 Behandlungstagen pro Jahr überschätzt der pU bei 17 abgeschlossenen Zyklen (51 Behandlungstage).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dabrafenib plus Trametinib, den Monotherapien sowie den cisplatinhaltigen Kombinationstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [15-17,33-38].

Der Verbrauch der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien, mit Ausnahme von Nivolumab bzw. Carboplatin in der Kombination mit nab-Paclitaxel, richtet sich nach der

Körperoberfläche (KOF). Der pU berechnet diese anhand der Dubois-Formel. Er ermittelt basierend auf den aktuellen Körpermaßen des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [40] eine mit den Prävalenzen von Männern und Frauen gewichtete KOF. Der entsprechende Verbrauch auf Basis der errechneten KOF von 1,92 m² weicht nur geringfügig von dem Verbrauch auf Basis einer durchschnittlichen KOF (1,89 m²) ab.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF pro Gabe angegeben [3]. Der pU setzt eine Dosierung von 400 mg/m² KOF pro Gabe an und verweist dabei auf die Fachinformation von Carboplatin [41].

Den Verbrauch für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel berechnet der pU mit Hilfe der Formel von Calvert. In der Fachinformation [39] wird eine Dosierung empfohlen, die einer Fläche unter der Kurve von 6 mg/ml*min entspricht. Der pU setzt eine glomeruläre Filtrationsrate von 95 ml/min bis 110 ml/min an und berechnet einen durchschnittlichen Verbrauch von 720 mg bis 810 mg pro Behandlungstag.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben mit Ausnahme von Paclitaxel korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2017 wieder. Der pU berücksichtigt dabei für diese Wirkstoffe korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte. Für Paclitaxel gibt der pU einen geringeren Apothekenverkaufspreis an als in der Lauer-Taxe ausgewiesen (pU: 1045,26 € versus Lauer-Taxe: 1181,43 € für 300 mg und pU: 80,00 € versus Lauer-Taxe: 127,27 € für 30 mg).

Für Docetaxel, Gemcitabin und Vinorelbin setzt der pU nicht die wirtschaftlichsten Präparate nach Abzug der Apotheken- und Herstellerrabatte an. Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin Preise eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben hat und somit in diesem Falle nicht verordnungsfähig ist [3]. Für die Kosten von Carboplatin liegt daher eine Unterschätzung vor.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Mono- und Kombinationstherapien Grund- und Zusatzpauschalen onkologischer Behandlungen oder Kosten gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ an. Alle anderen angesetzten Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [15-17,33-39,41] und sind überwiegend nachvollziehbar.

Einige Fachinformationen enthalten Angaben wie z. B. Untersuchungen des Gehörs vor jedem Behandlungskurs. Diese hat der pU nicht berücksichtigt.

Die Berechnungen der Arzneimittel zur Prämedikation für Pemetrexed und Paclitaxel lassen sich nicht bis ins Detail nachvollziehen. Der pU legt beispielsweise für Dexamethason in der Prämedikation bei Paclitaxel eine Dosierung von 20 mg pro Tag zugrunde. Laut Fachinformation ist eine 2-malige Gabe dieser Dosierung pro Tag notwendig [17]. Alle anderen Kosten der Prämedikation sind größtenteils plausibel.

Der pU berechnet korrekt die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen bzw. parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern nach der Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Dabrafenib plus Trametinib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 143 162,57 bis 143 184,95 €. Diese beinhalten Kosten für Arzneimittel und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel, die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stellen eine Überschätzung dar, da der pU Grund- und Zusatzpauschalen gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ ansetzt.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe. Sowohl die Arzneimittelkosten pro Jahr als auch die gesamten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sind nicht separat ausgewiesen.

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapien mit Cisplatin bzw. Carboplatin (Ausnahme: Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel) lassen sich zudem rechnerisch nicht nachvollziehen. Daher sind keine getrennten Aussagen zu den Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen pro Jahr möglich. Generell ist folgendes festzustellen: Für die Wirkstoffe Docetaxel, Gemcitabin und Paclitaxel stehen wirtschaftlichere Alternativen zur Verfügung. Für Carboplatin hat der pU nicht die maximale Dosierung gemäß Anlage VI zum Abschnitt K (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie [3] für seine Berechnung angesetzt. Zudem sind die Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin unterschätzt. Für Paclitaxel setzt der pU geringere Kosten an, als in der Lauer-Taxe ausgewiesen. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hat der pU Grund- und Zusatzpauschalen gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ berücksichtigt.

Für die Monotherapien Gemcitabin, Vinorelbin, Pemetrexed, Docetaxel und Nivolumab sowie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel lassen sich die Jahrestherapiekosten rechnerisch nachvollziehen. Die Arzneimittelkosten für die Monotherapien mit Pemetrexed und Nivolumab sind in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Monotherapien mit Gemcitabin und Vinorelbin stellen die Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar, da wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen. Die Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel stellen eine Unterschätzung dar. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegt eine Überschätzung vor, da der pU Grund- und Zusatzpauschalen gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien plausibel.

Der pU stellt beispielhaft die Kosten für die Patientinnen und Patienten, die mit BSC behandelt werden, mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [42]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten befindet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation die Kombinationstherapie Dabrafenib plus Trametinib erhalten werden. Eine Einschränkung aufgrund von Kontraindikationen schließt er aus.

Der pU verweist jedoch auf eine von Novartis beauftragte Befragung, in der eine Testrate für das Vorliegen einer BRAF-Mutation von 20 % beobachtet wurde [43]. Aufgrund dieses Ergebnisses leitet er ab, dass lediglich 20 % der gemäß Zulassung relevanten Zielgruppe Dabrafenib plus Trametinib erhalten können.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet und stellen insgesamt eine Unterschätzung dar. Für Fragestellung 1 ist die Inzidenz für 2017 als Ausgangswert plausibel. Für Fragestellung 2 setzt der pU ausschließlich die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 an und berücksichtigt somit nicht die Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2017 neu diagnostiziert werden (somit für eine Behandlung infrage kommen) und im Jahr 2017 versterben. Als absolute Obergrenze sollte daher die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz 2016 plus die erwartete Inzidenz 2017 herangezogen werden. Für beide Fragestellungen stellt zudem die Obergrenze des Anteils der NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit BRAF-Mutation eine Unterschätzung dar. Eine Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach dem ECOG-PS nimmt der pU nicht vor.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sowie die gesamten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr weist der pU nicht separat aus. Für Dabrafenib plus Trametinib, die Monotherapien Gemcitabin, Vinorelbin, Pemetrexed, Docetaxel und Nivolumab, lassen sich die Jahrestherapiekosten dennoch rechnerisch nachvollziehen. Die Arzneimittelkosten für Dabrafenib plus Trametinib, Pemetrexed und Nivolumab sind plausibel. Für Gemcitabin und Vinorelbin stellen die Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar. Die Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel stellen eine Unterschätzung dar. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden vom pU überschätzt, da er Grund- und Zusatzpauschalen berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapien mit Cisplatin bzw. Carboplatin (Ausnahme: Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel) lassen sich rechnerisch nicht nachvollziehen. Eine getrennte Aussage zu den Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen pro Jahr ist daher nicht möglich.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b			
1	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung	<p><u>mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:</u></p> <p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <p><u>mit ECOG-PS 2:</u></p> <p>alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung	<p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt:</u></p> <p>Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p><u>Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt^c:</u></p> <p>Best supportive Care^d</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>c: Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die Nivolumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.</p> <p>d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Dabrafenib+ Trametinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ^b davon:	223–468	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt insgesamt eher eine Unterschätzung dar. Für Fragestellung 1 unterschätzt der pU die Obergrenze des Anteils der NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit BRAF-Mutation. Für Fragestellung 2 stellt zusätzlich der Ausgangswert in der vom pU angesetzten Berechnung eine Unterschätzung dar. Die Addition der 5-Jahres-Prävalenz der vorangegangenen Jahre und der gesamten Inzidenz des aktuellen Jahres ist als absolute Obergrenze zu betrachten. Eine weitere Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach der Festlegung des G-BA nimmt der pU nicht vor.
	Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung davon mit	128–259	
	ECOG-PS 0-2	keine Angabe des pU	
	ECOG-PS 2	keine Angabe des pU	
	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung davon	95–209	
	Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	keine Angabe des pU	
Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist	keine Angabe des pU		
<p>a: Angaben des pU b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden. BRAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status ; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Dabrafenib+ Trametinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation	143 162,57 bis 143 184,95	Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben.
Cisplatin + Pemetrexed Docetaxel Gemcitabin Vinorelbin Paclitaxel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung (ECOG-PS 0, 1 oder 2)	80 265,11 bis 81 332,72	Die Jahrestherapiekosten lassen sich rechnerisch nicht nachvollziehen. Eine getrennte Aussage zu den Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen pro Jahr ist daher nicht möglich. Generell ist folgendes festzustellen: Für die Wirkstoffe Docetaxel, Gemcitabin und Paclitaxel stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung. Für Carboplatin hat der pU nicht die maximale Dosierung gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] für seine Berechnung angesetzt. Zudem sind die Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin unterschätzt. Für Paclitaxel setzt der pU geringere Kosten an, als in der Lauer-Taxe ausgewiesen. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hat der pU Grund- und Zusatzpauschalen für onkologische Behandlung berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien plausibel.
		32 259,23 bis 33 220,99	
		21 863,22 bis 23 292,82	
		16 344,85 bis 18 513,27	
		29 359,03 bis 30 320,79	
Carboplatin + Pemetrexed Docetaxel Gemcitabin Vinorelbin Paclitaxel		82 316,90 bis 83 384,51	
		34 311,02 bis 35 272,78	
		23 915,01 bis 24 876,77	
		18 139,43 bis 20 307,85	
		31 153,61 bis 32 115,37	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Carboplatin + nab-Paclitaxel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung (ECOG-PS 0, 1 oder 2)	54 378,69 bis 55 930,23	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Pemetrexed und Nivolumab sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Gemcitabin und Vinorelbin stellen eine Überschätzung dar, da wirtschaftlichere Präparate für diese Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Die Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel stellen eine Unterschätzung dar. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegt eine Überschätzung vor, da der pU Grund- und Zusatzpauschalen onkologischer Behandlungen berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Gemcitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung (ECOG-PS 2)	14 604,49 bis 15 085,37	
Vinorelbin		13 553,44 bis 15 879,80	
Pemetrexed	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung und für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	73 371,73 bis 73 958,46	
Nivolumab		89 320,56 bis 89 801,44	
Docetaxel		25 976,66 bis 26 457,54	
BSC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung und für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist	82 125,00	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe. BRAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer.</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind detailliert in der Fach- und Gebrauchsinformation und im Risk-Management-Plan beschrieben.

Anforderungen an die Diagnostik: *Vor der Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.*

Qualifikation des medizinischen Personals: *Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.*

Anforderungen an die Infrastruktur: *Keine besonderen Anforderungen.*

Anforderungen an die Behandlungsdauer: *Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.*

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden für Pyrexie, Uveitis, nicht kutane maligne Erkrankungen mit RAS Mutation, Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis beschrieben.

Überwachungsmaßnahmen sind bei Auftreten folgender Nebenwirkungen/Zustände erforderlich, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung:

- *Kutanes Plattenepithelkarzinom*
- *Neue primäre Melanome*
- *Nicht kutane maligne Erkrankungen*
- *Blutungen*
- *Sehstörungen*
- *Pyrexie*

- *Verringerung der LVEF/ linksventrikuläre Dysfunktion*
- *Nierenversagen*
- *Hepatische Ereignisse*
- *Bluthochdruck*
- *ILK/ Pneumonitis*
- *Hautausschlag*
- *Rhabdomyolyse*
- *Pankreatitis*
- *Tiefe Venenthrombose/ Lungenembolie*

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Arzneimittel, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 sind, können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration erhöhen bzw. erniedrigen.

Arzneimittel wie Protonenpumpeninhibitoren, die die Magensäuresekretion hemmen und damit den pH-Wert im Magen erhöhen, können die Löslichkeit von Dabrafenib verringern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren.

Enzyme, die induziert werden können, umfassen CYP3A in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein P-gp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie z. B. MRP-2, BCRP und OATP1B1/B3. Dabrafenib ist in vitro ein Inhibitor von OATP1B1 und OATP1B3, eine klinische Relevanz kann nicht ausgeschlossen werden.

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollten Patienten Dabrafenib in Kombination mit Trametinib mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.

Weitere Anforderungen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und bis 4 Monate nach der letzten Dosis von Trametinib bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode angewendet werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 08.06.2016 [Zugriff: 02.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>.
4. GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer: study BRF113928; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
5. Novartis. A phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in patients with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer (NSCLC): study BRF113928; first interpretable results (FIR); primary analysis for combination 1st line patients plus updated efficacy results for combination 2nd line patients [unveröffentlicht]. 2016.
6. GlaxoSmithKline. Study of selective BRAF kinase inhibitor dabrafenib monotherapy twice daily and in combination with dabrafenib twice daily and trametinib once daily in combination therapy in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.08.2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01336634>.
7. Novartis Pharma. Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
8. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4532-4540.
9. Ding X, Zhang Z, Jiang T, Li X, Zhao C, Su B et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med 2017; 6(3): 555-562.

10. Netzwerk Genomische Medizin. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation. 2017.
11. Gatzemeier U, Von Pawel J, Gottfried M, Ten Velde GP, Mattson K, De Marinis F et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 3390-3399.
12. Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, Neville A, Rusthoven J, Johnson RD et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer* 2001; 92(3): 595-600.
13. Pfizer Pharma. Crizotinib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Stand 18.12.2015.
14. Pfizer Pharma. Crizotinib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Stand 27.06.2016.
15. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln, Tafinlar 75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 13.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Lilly. Fachinformation Alimta; Stand: Februar 2016.
17. Onkovis. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 10/2015.
18. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
20. Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. "IFCT-Biomarkers France" registry: second report; version 2.0 [unveröffentlicht].
21. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.

22. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=4908C584B010FE5465A963CA4B37AFB7.2_cid372?_blob=publicationFile.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 16.11.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
24. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 21.02.2014. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
25. Caparica R, De Castro G Jr, Gil-Bazo I, Caglevic C, Calogero R, Giallombardo M et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? Crit Rev Oncol Hematol 2016; 101: 32-39.
26. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 2011; 29(26): 3574-3579.
27. Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. Eur J Cancer 2015; 51(Suppl 3): S641.
28. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2010; 68(2): 273-277.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 22.11.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=CA78EDC4217F7749E608E11AF1A9743F.cae4.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-August 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1); Stand: 31. August 2016.
31. Tumorregister München. Tumorstatistik: ICD-10 C33, C34; Nicht-kleinzell. BC; Inzidenz und Mortalität [online]. 27.09.2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.

32. Chen D, Zhang LQ, Huang JF, Liu K, Chuai ZR, Yang Z et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9(6): e101354.
33. Bendalis. BENDARELBIN 10 mg/ml; Stand: 10/2013.
34. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Opdivo; Stand: November 2016.
35. Fresenius Kabi Oncology. Fachinformation Gemcitabin Kabi; Stand: März 2015.
36. Medac. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Stand: 01/2014.
37. Novartis Pharma. Fachinformation Mekinist; Stand: März 2017.
38. Pfizer Pharma. Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 6/2016.
39. Celgene. Abraxane 5mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2016.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus; Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
41. Teva. Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 6/2016.
42. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online]. URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf.
43. Ipsos Healthcare. Biomarker testing in NSCLC EU5 2016; Q3; Stand: Dezember 2016.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der ausgewerteten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BRF113928	Kohortenstudie, nicht randomisiert, offen, sequenzieller Studieneinschluss	Erwachsene mit NSCLC (Stadium IV) und BRAF-V600E-Mutation ^b mit (Kohorte A und B) und ohne (Kohorte C) platinbasierte Vortherapie für das fortgeschrittene / metastasierte Stadium, ECOG-PS 0–2	Kohorte A ^c : Dabrafenib (N = 84) Kohorte B: Trametinib + Dabrafenib (N = 57) Kohorte C: Trametinib + Dabrafenib (N = 36)	Screening: 21 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^d , zum Tod oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer UE Beobachtung: bis zum Tod oder Studienende	Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 08/2011–laufend Datenschnitt: 07.10.2015 ^e	primär: Gesamtansprechrates (ORR) sekundär: Gesamtüberleben, UE
Cardarella 2013	retrospektive Analyse, nicht interventionell	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit oder ohne BRAF-Mutation ^f und ohne vorangegangene neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie oder Chemotherapie plus Strahlentherapie des Brustbereichs	antiproliferative Therapie (nicht genauer spezifiziert) ^g Patienten mit ▪ BRAF-nicht-V600E-Mutation ^c (N = 18) ▪ BRAF-V600E-Mutation (N = 18) ▪ Wildtyp ^{c, h} (N = 257)	Screening: k. A. Behandlung: k. A. mediane Nachbeobachtung: 13,7 Monate (20 Tage–10,3 Jahre)	USA 07/2009–07/2012	Ansprechrates auf platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der ausgewerteten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Ding 2017	retrospektive Analyse, nicht interventionell	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IV) und BRAF-Mutation ⁱ ohne vorangegangene platinbasierte Chemotherapie	platinbasierte Chemotherapie Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ BRAF-Mutation (N = 28) <ul style="list-style-type: none"> ▫ BRAF-V600E-Mutation (N = 24) ▫ G469A-Mutation^c (N = 3) ▫ G469V-Mutation^c (N = 1) ▪ EGFR-Mutation^c (N = 799) ▪ KRAS-Mutation^c (N = 149) 	Screening: k. A. Behandlung: k. A. Beobachtung: bis zum Tod oder der letzten verfügbaren Nachbeobachtung	China 01/2012–04/2016	Tumoransprechen, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression
NGM Köln 2017	retrospektive Analyse, nicht interventionell	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IV) und BRAF-V600E-Mutation ^j mit und ohne vorangegangener platinbasierter Chemotherapie für das metastasierte Stadium	nicht vorbehandelte Patienten: platinbasierte Chemotherapie + Drittgenerationszytostatikum ^k <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin/Gemcitabin (N = 1) ▪ Carboplatin/Paclitaxel (N = 6) ▪ Carboplatin/Pemetrexed (N = 4) ▪ Carboplatin/Vinorelbin (N = 1) ▪ Cisplatin/Gemcitabin (N = 1) ▪ Cisplatin/Pemetrexed (N = 7) ▪ Cisplatin/Vinorelbin (N = 2) vorbehandelte Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel (N = 1) ▪ Nivolumab (N = 1) ▪ Pemetrexed (N = 1) ▪ Docetaxel + Nintedanib (N = 2) 	Screening: k. A. Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, nicht tolerierbaren UE, zur Beendigung auf Patientenwunsch, Studienende, Tod oder Beendigung bei keinem /zu geringem Ansprechen Beobachtung: k. A.	Deutschland 01/2017–04/2017 (Patientendaten 2013–2017)	Tumoransprechen, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.

b: Die zentrale Testung auf die BRAF-V600E-Mutation erfolgte mittels des Next Generation Sequencing Assays Oncomine Universal Dx Test.

c: Die Population ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: Eine Weiterbehandlung bei Krankheitsprogression war möglich, wenn der behandelnde Arzt dies für den Patienten als sinnvoll erachtete (nach Zustimmung des Monitors)

e: Datenschnitt der Kohorte C: 08.08.2016

f: Die Bestimmung der BRAF-Mutation erfolgte mittels DNA-Sequenzierung nach Sanger, DNA-Konstrukt- und Koloniebildungs-Assay, Antikörper und Western Blotting, in vitro Kinase-Assay.

g: Der pU betrachtet in seinen Analysen für die Endpunkte PFS und ORR die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die eine standardisierte platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Tumorstadium erhalten hatten (N = 7) und für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die eine nicht näher definierte antiproliferative Therapie erhalten hatten (N = 12). 5 dieser 12 Patientinnen und Patienten erhielten eine Therapie mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor, was nicht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht

h: ohne Veränderung in allen vorher festgelegten Exons von BRAF, EGFR, KRAS; kein ALK-Rearrangement

i: Die Bestimmung der BRAF-Mutation erfolgte mittels ARMS sowie direkter DNA-Sequenzierung.

j: keine Angabe zur Bestimmungsmethode der BRAF-Mutation

k: eingesetzte Drittgenerationszytostatika: Pemetrexed, Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ARMS: Amplification Refractory Mutation System BRAF: rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; k. A.: keine Angabe; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene; N: Anzahl Patienten; MEK: mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: objektive Ansprechrates; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie

Studie	Intervention	Vor- und Begleitmedikation
BRF 113928	Dabrafenib 150 mg 2-mal täglich + Trametinib 2 mg 1-mal täglich gleichzeitige Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Dabrafenib + Trametinib gemäß festgelegtem Schema bei auftretender Toxizität	<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte B: ≥ 1 platinbasierte Chemotherapie, aber ≤ 3 vorangegangene systemische Krebstherapien für die metastasierte Erkrankung; Behandlung mit einer anderen Chemotherapie ist möglich, wenn die Patientin / der Patient nicht für eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist ▪ Kohorte C: keine systemische Krebstherapien für die metastasierte Erkrankung erlaubt <p>erlaubte Begleitbehandlung: vollständige unterstützende Therapie inklusive Transfusion von Blut und Blutprodukten, bestimmte Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika, Analgetika, sofern angezeigt palliative Strahlentherapie^a zur Vermeidung von Komplikationen wie pathologischen Frakturen oder zur Schmerzlinderung</p> <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung: bestimmte Arzneimittel und verbotene Substanzen innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung und für die Dauer der Studie während der Studie orale / systemische Formulierungen folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere Krebstherapien ▪ antiretrovirale Substanzen ▪ Johanniskraut ▪ starke Inhibitoren von CYP3A oder CYP2C8 (z. B. Ketoconazol, Gemfibrozil, Clarithromycin) ▪ starke Induktoren von CYP3A oder CYP2C8 (z. B. Rifampicin, Carbamazepin)
Cardarella 2013	antiproliferative Therapie (nicht genauer spezifiziert) ^b	nicht erlaubte Vorbehandlung: palliative Chemo-Strahlentherapie für das fortgeschrittene Stadium des NSCLC
Ding 2017	platinbasierte Chemotherapie (nicht genauer spezifiziert)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitmedikation
NGM Köln 2017	<p>Nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten: platinbasierte Chemotherapie +</p> <p>Drittgenerationszytostatikum</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin/Gemcitabin ▪ Carboplatin/Paclitaxel ▪ Carboplatin/Pemetrexed ▪ Carboplatin/Vinorelbin ▪ Cisplatin/Gemcitabin ▪ Cisplatin/Pemetrexed ▪ Cisplatin/Vinorelbin <p>vorbehandelte Patientinnen und Patienten :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel ▪ Nivolumab ▪ Pemetrexed 	k. A.
<p>a: Der Beginn einer palliativen Strahlentherapie wurde als Krankheitsprogression gewertet.</p> <p>b: Der pU betrachtet in seinen Analysen für die Endpunkte PFS und ORR die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die eine standardisierte platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Tumorstadium erhalten hatten (N = 7,) und für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die eine nicht näher definierte antiproliferative Therapie erhalten hatten (N = 12). 5 dieser 12 Patientinnen und Patienten erhielten eine Therapie mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor, was nicht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; k. A.: keine Angabe; MEK: mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; ORR: objektive Ansprechrare; vs.: versus</p>		

Anhang B – Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation „nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten“: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie

Studie Charakteristika Kategorie	Intervention		Vergleich	
	Dabrafenib + Trametinib			
Studie	BRF113928	Cardarella 2013	Ding 2017	NGM Köln
	N ^a = 36	N ^a = 18 ^b	N ^c = 28	N ^a = 26 ^d
Alter [Jahre]				
MW (SD)	68 (11)	k. A.	64 (k. A.)	64 (9)
Median (Min; Max)	67 (44; 91)	63 (50; 94)	k. A. (37; 78)	61 (51; 82)
< 65 Jahre, n (%)	14 (39)	k. A.	15 (54 ^e)	15 ^f (60)
≥ 65 Jahre, n (%)	22 (61)	k. A.	k. A.	10 ^f (40)
Geschlecht [w / m], %	61/39	56/44	57/43	46/54
Ethnie, n (%)				
asiatisch	3 (8,3 ^e)	0 (0)	28 (100)	0 (0)
afroamerikanisch	1 (3 ^e)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
weiß	30 (83 ^e)	16 (88)	0 (0)	13 (50)
andere	2 (6 ^e)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
unbekannt	0 (0)	1 (6)	0 (0)	13 (50)
Raucherstatus, n (%)				
Nichtraucher	10 (28)	5 (28)	22 (79)	5 (19) ^g
ehemalige Raucher	21 (58)	k. A.	6 (21) ^h	14 (54) ^g
Raucher	5 (14)	k. A.	k. A.	6 (23) ^g
unbekannt	0 (0)	k. A.	0 (0)	1 (4) ^g
Raucherjahre [Jahre]				
MW (SD)	28,1 (19,1)	k. A.	k. A.	23 (n. a.) ^h
Median (Min; Max)	30 (2; 70)	k. A.	k. A.	23 (23; 23) ^h
Packungsjahre [Jahre]				
MW (SD)	19,2 (15,7)	k. A.	k. A.	49,2 (30,1) ^k
Median (Min; Max)	17,5 (0; 49)	k. A.	k. A.	40 (10; 105) ^k
ECOG PS, n (%)				
0	13 (36)	k. A.	20 ^l (71 ^e)	2 ^m (17)
1	22 (61)	k. A.	k. A.	7 ^m (58)
2	1 (3)	k. A.	8 (29 ^e)	3 ^m (25)
Krankheitsstadium, n (%)				
I	0 (0)	2 (11)	0 (0)	0 (0)
II	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
IIIA	1 (3)	2 (11) ⁿ	0 (0)	0 (0)
IIIB	0 (0)	k. A.	17 (61)	2 (8)
IV	35 (97)	13 (72)	11 (39)	24 (92)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation „nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten“: Dabrafenib + Trametinib vs. Vergleichstherapie (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Intervention		Vergleich	
	Dabrafenib + Trametinib			
Studie	BRF113928	Cardarella 2013	Ding 2017	NGM-Köln
	N ^a = 36	N ^a = 18 ^b	N ^c = 28	N ^a = 26
Krankheitsdauer	Monate			Wochen
Median (Min; Max)	2,1 (1,0; 63,2) ^{o, p}	k. A.	k. A.	3,4 (0; 17,4)
Histologie, n (%)				
Adenokarzinom	32 (89)	17 (94)	25 (89)	23 (89)
adenosquamöses Karzinom	2 (6) ^q	0 (0)	0 (0)	1 (4)
bronchioalveoläres Karzinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
großzelliges Karzinom	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Plattenepithelkarzinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
nicht weiter spezifiziert	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
anderes NSCLC	0 (0)	0 (0)	3 (11)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	20 (56)	k. A.	k. A.	19 (73)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf alle 18 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation. In die Berechnung des medianen Gesamtüberlebens gingen nur 12 Patientinnen und Patienten ein.</p> <p>c: Anzahl Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation, 24 wiesen eine BRAF-V600E-Mutation auf</p> <p>d: Die Angaben beziehen sich auf alle 26 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation. In die Berechnung des medianen Gesamtüberlebens gingen nur 22 Patientinnen und Patienten ein.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Angaben für 25 Patientinnen und Patienten</p> <p>g: Raucherstatus bei NSCLC Erstdiagnose</p> <p>h: Angabe für ehemalige und aktuelle Raucher</p> <p>i: Angaben für 1 Patientin bzw. Patient</p> <p>j: Ermittlung Packungsjahre laut Studienbericht der Studie BRF113928: Anzahl täglich gerauchter Zigaretten/20 x Anzahl Raucherjahre</p> <p>k: Angaben für 18 Patientinnen und Patienten</p> <p>l: Angabe für ECOG-PS 0 und 1</p> <p>m: Angaben für 12 Patientinnen und Patienten</p> <p>n: Angaben für Krankheitsstadium IIIA und IIIB</p> <p>o: Angaben für 32 Patientinnen und Patienten</p> <p>p: Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Erstlinienbehandlung der metastasierten Erkrankung</p> <p>q: jeweils 1 Patientin bzw. Patient mit vorherrschendem Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; w: weiblich; vs.: versus</p>				

Anhang C – Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Fragestellung 1)

Tabelle 13: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (dichotom): Gegenüberstellung der Studie BRF113928 (Dabrafenib + Trametinib) und der Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Intervention Dabrafenib + Trametinib		Vergleich					
	BRF113928		Cardarella 2013		Ding 2017 ^a		NGM Köln	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität								
Gesamtüberleben	36	24,6 [11,7, n. b.] 10 (28)	12	10,8 [k. A.; k. A.] k. A. (k. A.)	28	14,7 ^b [k. A.; k. A.] k. A. (k. A.)	22	10,5 [6,0; 17,8] 12 (60)
<p>a: Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation; 24 Patientinnen und Patienten wiesen eine BRAF-V600E-Mutation auf, für diese liegen jedoch keine Auswertungen zum Gesamtüberleben vor.</p> <p>b: abweichende Operationalisierung: Zeitraum Diagnose Lungenkrebs bis zum Tod jeglicher Ursache. In den übrigen Studien wurde der Zeitraum vom Beginn der systemischen Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache erfasst.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation; n.b.: nicht berechenbar</p>								

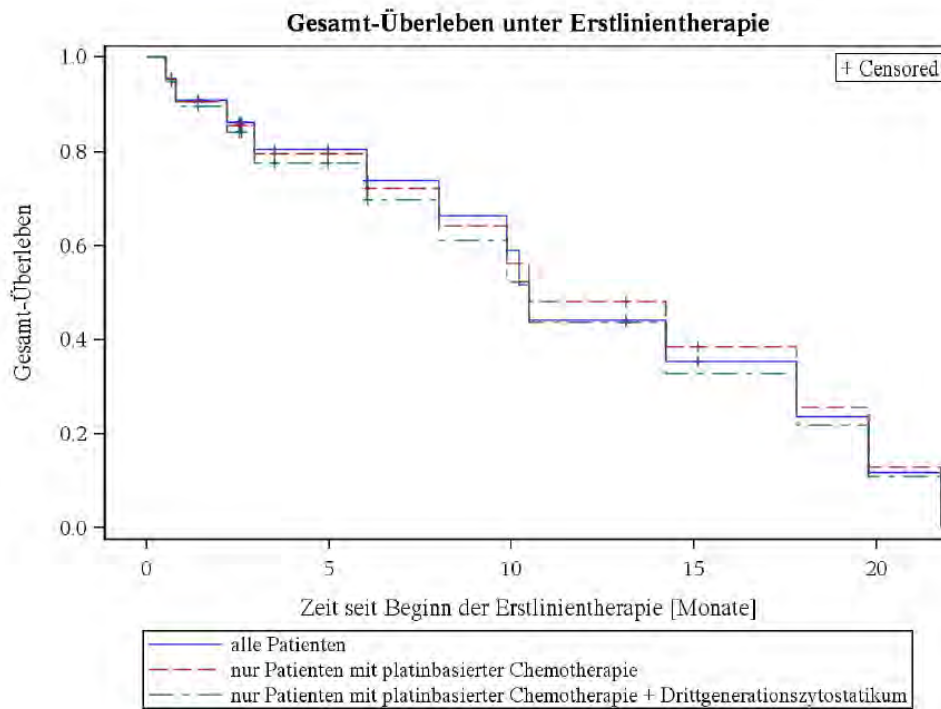


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung in der Registeranalyse NGM Köln 2017

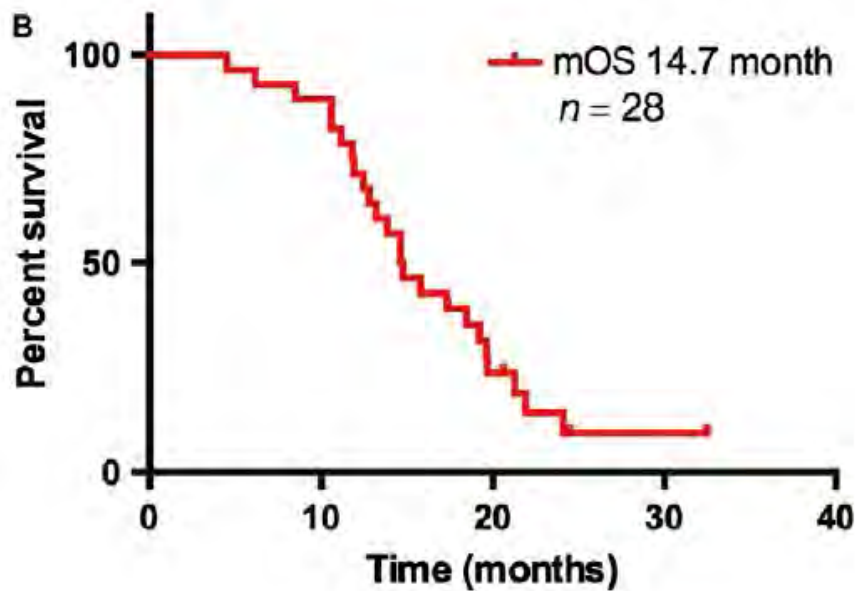


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung in der Studie Ding 2017

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrankun- gen e. V. - DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer

Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?